

Tome XLII

1949

Nos 9-10

COMMONWEALTH INST.
ZOOLOGY LIBRARY

13 DEC 1949

RIAL Eu. 59

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

PUBLIÉ PAR LES SOINS DES SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX



SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 6 fois par an, six semaines après chaque séance qui a lieu le 2^e mercredi du mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT POUR 1949 : France, Colonies, 1.000 fr. ; Etranger \$ 4,75.

SOMMAIRE DES NUMÉROS 9-10

NÉCROLOGIE	425
A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL	430
PRÉSENTATION D'OUVRAGE	431
PRÉSENTATION	431
CORRESPONDANCE	433
COMMUNICATIONS	434
FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — Traitement de la lèpre par le Diamino-diphényl-sulfone (<i>Discussion</i> : J. SCHNEIDER).	434
MAUZÉ (J.) et LANGUILLON (J.). — Dans le traitement de la lèpre en Guadeloupe	439
PICK (P.). — Sur une épidémie de poliomyélite observée dans une communauté close.	441
COLAS-BELCOUR (J.) ET VERVENT (G.). — Essai de transmission de <i>Spirochæta</i> (<i>Borrelia</i>) <i>hispanica</i> par l' <i>Ornithodoros delanos</i> Roubaud et Colas-Belcour 1931	447
SCHNEIDER (J.), DECOURT (Ph.) et MONTÉZIN (G.). — Sur l'utilisation d'un nouveau plasmodium (<i>Pl. berghei</i>) pour l'étude et la recherche de médicaments antipaludiques	449
DECOURT (Ph.). — Les stades exo-érythrocytaires du <i>Plasmodium</i> . La forme pré-schizontique (protozoïte) et la phase post-schizontique. Leurs rapports avec l'immunité	452
BONNIN (H.) et MORETTI (G. F.). — Le médullogramme dans l'anémie par ankylostomes.	457
HARANT (H.) et CARON (M.). — Nouvel emploi du vieil ail dans le traitement de l'oxuryose.	461
SAUTET (J.). — Parasitisme par la <i>Filaris izzardi</i> Manson, 1897 à l'île de la Désirade et plus spécialement à la léproserie (<i>Discussion</i> : MONTEL)	463
X TOUMANOFF (C.). — L'hémophagie variée et l'activité reproductrice chez <i>Aedes ægypti</i> L. et <i>Aedes albopictus</i> Skuse	466
MÉMOIRES	470
COLAS-BELCOUR (J.) et VERVENT (G.). — Transmissibilité et virulence d'une souche de <i>Spirochæta</i> (= <i>Borrelia</i>) <i>Hispanica</i>	470
CANET (J.). — A propos des nouveaux traitements contre l'amibiase	479
CECCALDI (J.), ARNOULT (H.) et PELLISSIER (A.). — Sur l'emploi du para-(2-4-Diamino-3-Triazynil-6) arsino-oxyde par la voie intraveineuse dans le traitement de la trypanosomiase humaine	487
STEFANOPOULO (G. J.) et OVAZZA (M.). — L'étude expérimentale de la filariose du rat du coton (<i>Sigmodon hispidus</i>) à <i>Litomosoides carinii</i>	498
X GRENIER (P.) et RAGEAU (J.). — Simulies du Cameroun	513
SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR	530

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

NÉCROLOGIE

L. MORENAS

(† 1949)

M. A. SICÉ. — La vie poursuit inexorablement sa marche : le laps de temps, qui marque les vacances de notre Société, est jalonné par la disparition inattendue de trois de nos Membres.

LÉON MORENAS était membre titulaire honoraire de la Société de Pathologie exotique. Il le devait à ses travaux de Parasitologie systématique, expérimentale, clinique, ainsi qu'à ses études de Pathologie parmi lesquelles, infections et affections tropicales s'étaient arrogé une place importante. A dire vrai, notre collègue avait fait de fréquentes incursions dans la région marécageuse des Dombes, il en rapportait toujours de nouveaux éléments de travail.

C'est ainsi qu'il y conduisit une enquête épidémiologique, à propos d'un cas de paludisme présenté par un sujet qui, après un séjour de 2 mois en Algérie, dans une région très impaludée où il n'avait souffert d'aucun accident même léger, fut atteint brusquement, 10 mois après son retour en France, d'un violent accès, à forme pseudo-typhique, au cours duquel fut identifié le *P. vivax*. Or ce malade avait vécu, depuis son retour, dans une localité voisine des Dombes. L'enquête montra qu'elle n'était pas impaludée, que le paludisme avait disparu de cette zone et qu'il fallait se résoudre à l'hypothèse d'une incubation anormalement prolongée de l'infection.

Dans la région lyonnaise, la fréquence et l'importance des protozooses intestinales lui permirent de reconnaître plus de 4 o/o de malades souffrant d'un syndrome dysentérique provoqué par *Entamoeba histolytica*. L'examen parasitologique des exsudats d'une vaste ulcération cutanée péri-anale évoluant, depuis 6 ans, chez un sujet accusant des troubles intestinaux intermittents, lui révélait la présence d'un grand nombre d'amibes très mobiles. Il attirait également l'attention sur la propagation de la lambliose, avec son syndrome intestinal d'une part, ses manifestations biliaires d'autre part, provoqués et entretenus par la présence de *Giardia intestinalis*.

Ses observations sur le rôle pathogène des helminthiases l'amènèrent à déceler les réactions de l'organisme des parasites, vis-à-vis des helminthes et de leurs toxines. Il décrivit en conséquence l'anaphylaxie vermineuse en elle-même, ses manifestations cliniques exprimées par ses troubles respiratoires, cutanés, ses répercussions sur la sphère nerveuse avec ses diverses étapes, de la méningite vermineuse aux convulsions épileptiformes, exceptionnelles d'ailleurs. Il fit à cette occasion un intéressant exposé d'une auto-observation d'anaphylaxie aux toxines ascaridiennes. Examinant les selles de débâcles pseudo-dysentériques, si fréquentes dans l'Helminthiase, il mit en lumière l'opposition apparente entre l'élimination chronique des cristaux de CHARCOT-LEYDEN et celle essentiellement paroxystique de cellules éosinophiles. Autant de témoignages objectifs corroborant à ses yeux la réalité de l'anaphylaxie vermineuse.

Elargissant son champ d'observation, il étudiait les rapports entre l'infestation parasitaire de l'intestin et la tuberculose, prêtant aux seuls parasites, susceptibles de léser la tunique intestinale, une influence directe ou indirecte sur le développement ultérieur d'une tuberculose.

Les événements de la guerre 1914-1918 lui procuraient l'occasion fortuite d'observer et de suivre l'évolution de la tuberculose pleuro-pulmonaire chez les tirailleurs sénégalais. De ses études clinique, radiologique, bactériologique, anatomo-pathologique, il concluait à la prédominance de cinq formes cliniques, en insistant sur les difficultés d'un diagnostic bactériologique et sur les indications précieuses d'une cuti-réaction, presque toujours positive tandis qu'elle est négative chez les autres Noirs.

Bien d'autres travaux de pathologie générale et clinique distinguent la carrière scientifique de LÉON MORENAS. Nanti des certificats d'études supérieures de zoologie générale et de botanique générale, reconnu apte aux fonctions d'agrégé, il était professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon et membre du Conseil

supérieur d'Hygiène, ainsi que de plusieurs Sociétés savantes. Sa mort prématurée ampute notre Société d'un de ses membres dont l'activité était féconde.

J'ai la conviction de traduire vos sentiments en adressant à la famille de notre collègue l'expression de nos bien vives condoléances.

E. FOURNEAU

(† 1949)

M. J. TRÉFOUËL. — C'est un pieux devoir pour moi d'évoquer ici le souvenir de celui qui vient de quitter pour toujours ceux qui l'aimaient et lui devaient tant.

ERNEST FOURNEAU fut pour moi un guide admirable dans bien des domaines et un Maître irremplaçable dans cette branche particulière de la Chimie Organique qu'est la Chimiothérapie ; aussi, ma reconnaissance et mon admiration pour lui sont-elles infinies. Ces sentiments, tous ses élèves et ses collaborateurs les partagent car il n'est pas exagéré de dire qu'après EHRLICH, en Allemagne, NICOLLE et MESNIL, en France, c'est ERNEST FOURNEAU que l'on doit considérer comme le promoteur de cette science si jeune et qui a déjà, cependant, tant aidé la médecine.

Je ne pense pas qu'il y ait beaucoup de savants dont les travaux aient davantage alimenté les Séances de la Pathologie Exotique, qu'ERNEST FOURNEAU. Depuis 1922, c'est par dizaine qu'ont paru chaque année des articles dans le *Bulletin*, sur chacun des sujets travaillés au Laboratoire de Chimie Thérapeutique. Ce fut, tout d'abord, l'action des arsenicaux sur trypanosomes et tréponèmes, en particulier les résultats donnés par l'acide *m*-amino-*p*-oxyphényl arsinique, ou 189 F, et son dérivé acétylé, le 190 F ou Stovarsol, dans la syphilis nerveuse, le pian, diverses spirochétoses, puis dans les distosomiasés, l'ulcère phagédénique, la fièvre bilieuse hémoglobulinurique de nature paludéenne et certaines formes de paludisme (Quinio-Stovarsol), la blastocystose et d'autres parasitoses intestinales ; cette action étant bientôt surclassée par celle d'un isomère du Stovarsol, l'acide *p*-acétylamino-*o*-oxyphénylarsinique, 190 Fou Orsanine. L'Orsanine, dans un tout autre domaine, put rendre bien des services aux médecins d'Outre-mer qui, avant l'apparition des diamidines, ne s'adressaient plus guère, pour lutter contre la maladie du sommeil, à la première période, qu'à l'Orsanine et au Moranyl. Le Moranyl est le 309-Fourneau ou 205-Bayer, qui serait resté le fief de l'Allemagne si le laboratoire d'ERNEST FOURNEAU n'en avait publié la formule dès qu'il l'eut retrouvée. Les actions curative et préventive du 309 F dans diverses formes de trypanosomia-

ses humaines et animales, son rôle dans la lutte contre l'arséno-résistance, le laissent encore, après tant d'années, en bonne place dans l'arsenal thérapeutique. Puis ce fut la contribution à l'étude des antipaludiques de synthèse qui permit d'établir certaines règles entre constitution chimique et activité thérapeutique : l'actuelle Pentaquine américaine est une très proche parente du 710 F ou Rhodoquine. Depuis 1936 les Sulfamides ont suscité une grande diversité de travaux ; enfin, à l'heure actuelle, c'est l'activité des Sulfones, dans la lèpre, qui est à l'ordre du jour.

A ce propos, j'aimerais citer un passage d'une conférence faite par ERNEST FOURNEAU en 1923 à la Société de Chimie Industrielle. Ces lignes dénotent un extraordinaire don de double vue si l'on considère qu'en 1923 la Chimiothérapie en était à ses débuts en matière de maladies à protozoaires et se débattait dans les ténèbres au sujet des maladies bactériennes. Ainsi s'exprimait ERNEST FOURNEAU :

« Certains indices nous font espérer que l'époque au seuil de laquelle nous nous trouvons verra la guérison, par des médicaments chimiques ou des produits microbiens, de trois ou quatre maladies redoutables : syphilis, trypanosomiasis, lèpre, tuberculose. »

N'est-il pas remarquable d'enregistrer, vingt-cinq années plus tard, les résultats donnés sur ces quatre maladies par les Antibiotiques (Pénicilline et Streptomycine), d'une part, et les produits chimiques de synthèse, d'autre part ?

L'intelligence et le sens divinatoire d'ERNEST FOURNEAU étaient prodigieux.

C'est lui qui comprit, dès le début de ce siècle, l'effort que la France devait donner en matière de produits pharmaceutiques si nous ne voulions pas voir notre pays écrasé par l'Allemagne et l'Amérique. C'est à son initiative, comme à celle du docteur Roux alors Directeur de l'Institut Pasteur, que nous devons la création, dès 1911, du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur.

Jusqu'en 1946 ERNEST FOURNEAU resta l'âme de ce Laboratoire qui conservera son souvenir comme le meilleur viatique et le plus puissant stimulant de travail.

Il est un autre sentiment gravé au cœur de ses élèves et de ses amis d'une manière indélébile : c'est l'affection qu'a toujours suscitée, chez tous ceux qui l'approchaient, cet être plein de sensibilité cachée et riche de dons multiples.

C'est avec une émotion bien vive que nous assurons les siens de notre peine profonde mais aussi de notre fidélité indestructible à sa mémoire.

G.-J. STEFANOPOULO

(1893-1949)

M. A. SICÉ. — La fin tragique de notre collègue STEFANOPOULO enlève à la Société de Pathologie exotique l'un de ses membres titulaires honoraires les plus assidus à ses séances. Né à Patras le 16 octobre 1893, GEORGES-JEAN STEFANOPOULO, après de brillantes études médicales qui l'avaient conduit au Doctorat de la Faculté de Médecine d'Athènes, arrivait en 1919 à l'Institut Pasteur, en qualité de travailleur libre. Entre temps, il avait tenu à l'hôpital hellénique d'Alexandrie les fonctions de Chef de laboratoire.

AUGUSTE PETTIT l'accueille dans son service. A cette époque les recherches de PETTIT sur la spirochétose ictérohémorragique marquent l'une des activités principales de son laboratoire; aussi les travaux de STEFANOPOULO seront-ils consacrés aux Spirochétidés pendant plusieurs années. Cependant, la thèse qu'il soutient devant la Faculté de Médecine de Paris, pour l'obtention du Diplôme Universitaire, a pour sujet la Sérothérapie antipoliomyélitique.

En 1928, il est licencié ès Sciences Naturelles et commence en collaboration avec A. PETTIT une longue suite de travaux sur le virus de la fièvre jaune. La diversité de ses recherches le conduit à revoir et à contrôler avec précision les caractères, les propriétés, la conservation du virus, à étudier la réceptivité des singes observant les infections expérimentales inapparentes chez certains singes réceptifs, à mesurer le pouvoir préventif et curatif du sérum antiamarilique en même temps que l'application de la sérothérapie au traitement de l'infection. Grâce aux attaches qu'il avait conservées en Grèce, il eut la possibilité d'approfondir les causes des réveils épidémiques de la dengue qui s'y manifestaient et, par surcroît, de confronter les deux virus.

En 1931-1932, il est chargé d'établir en Afrique Occidentale Française la carte de distribution du typhus amaril. Par la recherche du test de séro-protection contre la fièvre jaune, il parvient à déceler la large diffusion de l'infection et le rôle important que jouent les enfants dans l'épidémiologie de la maladie. Il rapporte en outre des notes intéressantes sur le dioundé dans la région du Macina. En 1935-1936, une mission analogue lui est confiée en Afrique Equatoriale Française, elle sera aussi riche en acquisitions; à la faveur de ses déplacements, il rencontre des cas de fièvre rouge congolaise tandis que dans le sang prélevé aux Africains il lui sera donné de déceler la présence d'anticorps contre la fièvre de la vallée du Rift. Enfin, il enquête sur l'existence de la spirochétose ictérohémorragique, en A. E. F.

STEFANOPOULO, après être resté longtemps attaché à la pratique de la séro-vaccination, avait accepté d'utiliser le virus de culture seul, sans immun-sérum, dans la vaccination contre la fièvre jaune. L'expérience allait lui montrer qu'il était possible d'inoculer le vaccin sans recours à la séro-protection. L'importance de ses travaux avait déterminé sa nomination de Chef de service de la fièvre jaune à l'Institut Pasteur.

Parmi les autres chapitres de médecine tropicale qui retiennent son attention, je me bornerai à citer : les filarioses, l'amibiase intestinale, le paludisme, la trypanosomiase.

Notre regretté collègue était membre de plusieurs autres Sociétés. Il était Lauréat de l'Académie des Sciences, de l'Académie de Médecine, de l'Académie d'Athènes. Il avait reçu la Croix de Chevalier de la Légion d'Honneur, il était en outre titulaire de nombreuses distinctions honorifiques.

Le 19 septembre, l'avion à bord duquel il avait pris passage s'écrasait et flambait en atterrissant à Pointe-Noire. Et c'est le terme par trop prématuré mis à une utile existence : nous ne rencontrerons plus à nos séances ce collègue aussi aimable qu'averti.

Interprète des sympathies de notre Société, j'exprime en votre nom à Mme STEFANOPOULO et à ses enfants, à sa famille, nos sentiments de profonde tristesse.

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

RÉSUMÉ RELATIF A UN ÉCHANGE DE VUE SUR LES PHÉNOMÈNES D'IMMUNITÉ DANS LA LÈPRE

M. TISSEUIL commentant une communication de M. R. CHAUSSINAND : « L'infection murine à bacilles de STEFANSKY n'est pas une lèpre » (*Bull. Acad. Méd.*, 1948, p. 487) considère que la réaction de MITSUDA n'est pas un phénomène de KOCH. Il expose sa conception de l'allergie et de l'anergie dans la lèpre.

M. CHAUSSINAND fait connaître qu'il distingue la réaction de MITSUDA et le phénomène de KOCH. Il considère que les bacilles de HANSEN et de STEFANSKY sont des agents pathogènes de nature différente. Il ne partage pas la conception d'allergie et de l'anergie dans la lèpre exposée par M. TISSEUIL.

M. TISSEUIL distingue ainsi la réaction de MITSUDA positive du phénomène de KOCH : le phénomène de KOCH est une lésion de nécrose ; la réaction de MITSUDA traduit une inflammation nodulaire consécutive à une infection microbienne. Il pense que les caractères communs du bacille de STEFANSKY et du bacille de HANSEN permettent de considérer que la maladie du rat à bacille de STEFANSKY n'est pas une paratuberculose mais une lèpre.

Mme DELANOE fait connaître qu'elle a tenté d'utiliser en 1929, la vaccination par le B. C. G. dans le traitement de la lèpre.

M. CHAUSSINAND rappelle que PONS et CHASTEL en 1926, JOUENNE et GUILLET en 1927, REMLINGER et BAILLY en 1928 avaient déjà entrepris des essais de traitement de la lèpre par le B. C. G. sans obtenir d'ailleurs de résultats concluants. R. CHAUSSINAND, dans la communication qu'il a présentée au 1^{er} Congrès International du B. C. G., tenu à Paris en 1948 envisage la prémunition anti-lépreuse par la vaccination au B. C. G. et non le traitement de la lèpre par le B. C. G.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

PIERI (J.) et PANZANI (R.). — Manuel d'hydro-climatologie clinique et thérapeutique, Leconte, Marseille, 1949 (*Présenté par R. DESCHIENS*).

PRÉSENTATION

A PROPOS DE *PLASMODIUM BERGHEI* VINCKE ET LIPE, 1948

Par H. GALLIARD (*)

Ayant reçu du professeur DUBOIS d'Anvers la souche de *Plasmodium Berghei* conservée sur souris, nous en profitons pour présenter aux membres de la Société quelques préparations de ce

(*) Séance du 12 octobre 1949.

parasite particulièrement intéressant qu'il nous a été donné de voir, il y a plus d'un an, au Congrès de Washington.

On se souvient dans quelles conditions VINCKE et LIPS découvrirent ce parasite. C'est en étudiant, aux environs d'Elizabethville, la biologie d'*Anophele sdureni* que les auteurs observèrent que ce moustique ne s'éloignait pas de son gîte, ne se gorgeait pas de sang humain, et que, pourtant son indice sporozoïtique était très élevé. Ainsi recherchèrent-ils systématiquement l'infection chez les rongeurs. C'est surtout chez deux *Thamnomys* qu'ils trouvèrent des formes indiscutables.

L'inoculation à la souris et au rat peut se faire par voies intrapéritonéale ou sous-cutanée. Chez la souris, l'incubation est en général de 4 jours. Suivant la dose injectée, elle dure 10 jours sans que l'intensité de l'infection en soit diminuée. L'infection conduit fatalement à la mort en 15 jours au maximum.

VINCKE et LIPS ont bien décrit le parasite (*Ahn. de la Soc. belge de Med. trop.*, 1948, XXVIII, n° 1, p. 97) qui se présente au début en forme d'anneau, puis devient polymorphe. Ils signalent le polyparasitisme des hématies, l'existence d'un pigment à grains très fins, la présence du parasite dans les hématies nucléées. Ils ont décrit les gamétocytes, mais il est probable que, par passages directs, ils soient devenus très rares.

Ce qui frappe c'est le degré que l'infection peut atteindre (45 o/o des hématies parasitées le 15^e jour) ainsi que la multiplicité des formes extraglobulaires, dues à la destruction intense des hématies qui se produit, même quand le parasite est au stade de début (hématies fantômes ou corps en demi-lune). Mais le pigment est difficile à voir dans les parasites du sang périphérique. Il est bien visible au contraire dans les frottis de rate où les rosaces présentent l'amas caractéristique. Les macrophages mélanifères sont nombreux.

Notons aussi la préférence du parasite pour les cellules jeunes, surtout au début, hématies nucléées, hématies polychromatophiles qui, on le sait, atteignent la proportion de 20 o/o en moyenne chez la souris normale, et qui s'hypertrophient considérablement.

Chez le rat, les parasites sont plus volumineux, naturellement, l'infection est moins intense, les formes extraglobulaires, les formes de division sont moins fréquentes. La prédominance de l'infection des cellules jeunes est encore plus marquée. La guérison se produit vers le 20^e jour.

Chez les animaux splénectomisés, l'infection et l'anémie atteignent un degré extrême. La souris meurt en 15 jours, en moyenne, après l'inoculation, avec des formes extraglobulaires et des formes de division multiples. Chez le rat, l'aspect de la préparation rappelle celui du sang de souris au point de vue de l'intensité de

l'infection. Le polyparasitisme des hématies nucléées est remarquable. L'évolution est la même que chez la souris et se termine par la mort en 15 à 17 jours.

Au point de vue hématologique chez la souris, nous notons une augmentation du nombre des granulocytes : 35 o/o le 13^e jour, contre 20 o/o chiffre normal.

Le nombre des hématies passe de 9 millions (normal) à 2 millions le 13^e jour.

Il n'y a rien de particulier à signaler dans les coupes d'organes, sinon une accumulation de pigment dans le foie particulièrement. Les capillaires contiennent de nombreuses hématies parasitées.

Faculté de Médecine. Laboratoire de Parasitologie, Paris.

CORRESPONDANCE

R. ROUSSELOT. — *Au sujet de Spirochæta microti Rafyi, 1946 (*)*.

M. COLAS-BELCOUR (1) s'est chargé lui-même, et je l'en remercie, de répondre à M. DELPY (2) au sujet du doute que Mme DUVOLON-RAFIN et moi-même (3) aurions laissé planer sur l'identité du spirochète de *Tatera indica* Hard.

En ce qui concerne l'identité de l'hôte original de *S. microti* je maintiens, sous ma seule responsabilité étayée par la compétence de notre regretté camarade P. RODE, que le rongeur qu'on m'a présenté en 1946 comme étant l'hôte chez lequel on avait découvert *S. microti* était le hamster *Cricetulus migratorius isabellinus* de Fillipi.

Que le rongeur que l'on me remit en 1946 n'ait pas appartenu à la même espèce que celui chez lequel fut trouvé *S. microti*, en 1941, reste indémontrable faute de pièce collectée.

A mon arrivée en Iran le rongeur qu'on appelait « hamster » était l'ochotone : *Ochotona rufescens* Gray.

Nous conserverons *S. microti* à M. RAFYI, comme nous avons conservé *Leucocytozoon* à M. DANILEWSKY.

B BLIOGRAPHIE

1. COLAS-BELCOUR (J.). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 221.
2. DELPY (L.-P.). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 147.
3. ROUSSELOT (R.) et DUVOLON-RAFIN (Mme S.). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, 458.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

COMMUNICATIONS

TRAITEMENT DE LA LÈPRE
PAR LE DIAMINO-DIPHÉNYL-SULFONE

Par H. FLOCH et P. DESTOMBES (*)

L'introduction des sulfones dans le traitement des formes lépromateuses de la lèpre par G. H. FAGAT en 1941 a profondément modifié le problème, décevant jusque-là, de la thérapeutique antilépreuse.

Depuis 3 ans Promin et Diasone sont utilisés en Guyane française (1-2) dans le traitement non pas des seules formes lépromateuses, mais aussi des formes indifférenciées et tuberculoïdes. Malheureusement ces produits présentent des inconvénients de divers ordres : économique (prix de revient, nécessité de devises étrangères), médical et technique (nécessité, pour la Promin, d'injections intraveineuses journalières), enfin théorique (introduction dans l'organisme de grosses molécules en raison des chaînes latérales greffées sur un noyau commun, chaînes dont l'action antilépreuse n'est pas démontrée). Il résulte de ce dernier fait qu'en une année thérapeutique de 300 jours si l'organisme n'absorbe que 0 kg. 300 de Diasone, on y introduit 1 kg. 500 de Promin ou 1 kg. 800 de Promizole comme de Sulphétrone.

L'action antilépreuse de ces produits pouvait être logiquement attribuée à leur noyau commun, la « sulfone-mère » dont l'activité antibactérienne en général avait été reconnue en 1937 par FOURNEAU, TRÉFOUËL, Mme TRÉFOUËL, NITTI et BOVET (3) et l'action antituberculeuse *in vitro* et *in vivo* par N. RIST en 1939 (4-5).

*
* *

Nous administrons la sulfone-mère par voie buccale sous forme de comprimés à 20 mg. et par voie intramusculaire en suspension à 5 o/o en eau physiologique et subtosan au dixième (**). La dose thérapeutique moyenne active et non toxique chez l'adulte est de 200 mg. par jour ; chez l'enfant cette dose est de 4 mg. par kilogramme de poids (***) (6).

(*) Séance du 12 octobre 1949.

(**) Nous tenons à remercier la maison THÉRAPLIX qui a aimablement mis à notre disposition le produit (Disulone) nécessaire à notre étude.

(***) C'est la posologie déjà recommandée par N. RIST en tuberculose.

COCHRANE, dans la lèpre, administre 150 à 200 mg. de sulfone-mère par jour en suspension dans l'huile d'arachide, en injection intramusculaire (7).

Cependant l'activité de la sulfone-mère peut se manifester à des doses plus réduites : 150 mg. par jour sont déjà actifs. D'autre part, des doses supérieures à 200 mg. par jour sont bien tolérées (certains de nos malades supportent 250 mg. en injection et 260 mg. *per os*).

Pendant les 6 premiers mois de notre expérimentation (8), nous avons appliqué un traitement quotidien, les repos thérapeutiques étant fixés au dimanche et à une semaine tous les 2 mois. Nous avons modifié cette posologie pour la voie intramusculaire à la suite des dosages de la sulfone-mère dans le sang et les urines (dosages exécutés avec l'aide du Pharmacien-Commandant DENIEL) : au lieu d'administrer le produit tous les jours à la dose de 200 mg. la plupart de nos malades reçoivent maintenant 400 mg. tous les 2 jours, et même, certains, 600 mg. tous les 3 jours ; les concentrations sanguines se montrent satisfaisantes en sulfone-mère le lendemain de l'injection tandis que le surlendemain elles sont réduites à des traces.

*
* *

Depuis la fin du mois de novembre 1948, jusqu'en fin septembre 1949, 110 lépreux ont été traités par la sulfone-mère, 87 par la voie buccale (42 formes lépromateuses, 22 formes indifférenciées, 23 formes tuberculoïdes) et 23 par la voie intramusculaire (11 formes lépromateuses, 6 formes indifférenciées, 6 formes tuberculoïdes).

Nous ne tiendrons principalement compte ici que des résultats concernant les lépromateux traités depuis plus de 3 mois, soit 49 malades. C'est en effet chez ces malades que les résultats cliniques, bactériologiques et histologiques sont les plus évidents, à la suite des traitements par les sulfones complexes d'activité déjà reconnue, ces résultats pouvant nous servir de termes de comparaison.

Sur 39 lépromateux traités par voie buccale pendant des périodes allant de 3 à 10 mois, 32 sont actuellement améliorés (82 o/o) ; sur 10 lépromateux traités par voie intramusculaire depuis plus de 3 mois, 9 sont très améliorés (90 o/o) ; au total 41 malades sur 49 (83 o/o) ont bénéficié du traitement, 6 sont restés stationnaires et 2 se sont aggravés.

Les premiers signes d'amélioration portent sur les lésions muqueuses (rhinite en particulier). Au cours du troisième mois de traitement, en général, parfois plus tôt, on assiste à la désinfiltra-

tion des lépromes et, nappes lépromateuses, les lésions s'affaissent, la peau desquame, se ride et au niveau de la lésion, prend une hyperpigmentation brune ou ardoisée suivant la race. Cette fonte des lépromes et des infiltrations est souvent spectaculaire.

L'action sur les névrites est plus irrégulière : elle est pratiquement nulle sur les griffes et les amyotrophies, ce qui était prévisible, mais les troubles trophiques sont au contraire fréquemment améliorés, en particulier les œdèmes et les ulcérations plantaires.

L'état général de nos malades est presque toujours amélioré et leur psychisme est excellent.

Ces résultats statistiques et cliniques sont au moins comparables à ceux obtenus par la Promin, le Diasone, le Promizole et le Sulphétrone dans le traitement des formes lépromateuses de la lèpre. En effet, FAGET (9) à l'aide de la Promin obtenait 25,6 o/o d'améliorations en moins de 6 mois ; le même auteur avec POGGE (10) notait 68,7 o/o d'améliorations avec le Diasone après 3 à 6 mois de traitement ; DAVEY (11) de son côté obtenait 88 o/o d'améliorations (15 malades sur 17) avec le Sulphétrone après des traitements de 5 à 10 mois.

Soulignons cependant que nos améliorations nous ont souvent paru plus précoces que celles que nous avons obtenues avec les sulfones disubstitués puisque les premiers signes se manifestèrent souvent au deuxième mois de traitement et qu'ils étaient très nets dès le troisième et le quatrième mois.

Les améliorations que nous observons semblent d'ailleurs procéder par paliers.

*
* *

Le traitement est en général bien supporté à condition d'y habituer le malade progressivement, en commençant par 80 mg. par jour pour n'atteindre 200 mg. que la cinquième semaine. Certains malades tolèrent parfaitement 260 mg. par jour par voie buccale depuis 3 mois, d'autres 300 mg. par jour en injections intramusculaires pendant 3 semaines.

Les examens de contrôle systématiques habituels (numération globulaire et surveillance des urines notamment) ont été régulièrement pratiqués.

Les incidents observés comme avec les sulfones disubstitués, Promin, Diasone, Promizole et Sulphétrone, furent une anémie légère facilement curable par le protoxalate de fer, quelques troubles gastriques, moins marqués que ceux enregistrés avec le Diasone, et, une fois, des phénomènes urticariens, lors d'un traitement par voie intramusculaire.

Il faut souligner plus particulièrement les réactions léprotiques

survenant en cours de traitement. Bien que nous les considérions comme les témoins de l'activité du médicament, certaines de ces réactions sont parfois sérieuses et peuvent nécessiter une interruption *momentanée* du traitement : 10 malades sur 39 traités par voie buccale ont présenté de ces poussées aiguës (25 0/0) au cours de l'administration de la sulfone-mère. Par contre aucun de nos malades lépromateux (10 seulement) en traitement par voie intramusculaire n'a présenté de réaction léprotique, jusqu'ici (12).

*
* *

La sulfone-mère provoque dans les tissus lépromateux des modifications bactériologiques et histologiques du même ordre que celles qui sont obtenues par les sulfones disubstitués. Les bacilles diminuent progressivement de nombre dans la peau et les muqueuses et se transforment d'abord en bacilles granuleux puis en granulations acido-résistantes isolées.

L'histologie des lésions lépromateuses traitées par la sulfone-mère se ramène au type de la « lésion lépromateuse en régression » de RATH de SOUZA et ALAYON. Soulignons que la formation de gigancocytes s'observe assez souvent dans ces lésions. Dans leur cytoplasme on constate quelquefois la présence des « corps astéroïdes » de Villanova.

*
* *

La sulfone-mère nous a donné des résultats thérapeutiques au moins aussi encourageants que ceux qui ont été enregistrés à l'aide des sulfones complexes dans le traitement des formes lépromateuses de la lèpre. Dans les formes indifférenciées et tuberculoïdes, les résultats obtenus sont du même ordre que ceux qui sont provoqués par les sulfones disubstitués (activité plus lente à se manifester cliniquement et plus difficile à mettre en évidence en raison de l'évolution spontanée de ces formes de lèpre).

La sulfone-mère est aussi active et guère plus toxique à doses égales par la voie buccale que par la voie intramusculaire contrairement aux sulfones complexes. L'insolubilité du produit permet de pratiquer des injections de 400 mg. tous les 2 jours au lieu de 200 mg. tous les jours.

La toxicité de la sulfone-mère est pratiquement nulle aux doses actives utilisées. Toxicité et activité se manifestent parallèlement (ce qui est en faveur de l'hypothèse suivant laquelle c'est la sulfone-mère libérée dans l'organisme qui est l'élément actif des sulfones complexes); il en résulte une réelle maniabilité dans

l'application de la thérapeutique sulfonée par la sulfone-mère contrairement à ce que l'on aurait pu croire *a priori*.

Il nous paraît d'autre part préférable de n'imposer à l'organisme, pendant des années, que l'élimination de quelques dizaines de grammes par an (60 pour la sulfone-mère) au lieu de centaines (cas du Diasone) ou même de milliers de grammes (cas de la Promin, du Promizole et du Sulphétrone) même si une grande partie de la masse de ces produits est composée de chaînes paraissant peu toxiques mais n'aboutissant finalement qu'à une « dilution » du produit toxique mais actif, la sulfone-mère.

En outre le traitement sulfoné par la sulfone-mère est bien moins coûteux que celui à base de sulfones disubstitués et le prix de revient du traitement sulfoné a toujours paru, il ne faut pas l'oublier, l'obstacle principal à la généralisation de ce traitement dans les pays d'endémie lépreuse importante, pays pauvres en général.

Pour toutes ces raisons il est pour nous indiscutable que le traitement sulfoné de choix de la lèpre, plus particulièrement le traitement de masse des formes lépromateuses, est actuellement à base de diamino-diphényl-sulfone (sulfone-mère) administrable avec une posologie pratique et uniforme et par la voie buccale et par la voie intramusculaire.

Institut Pasteur de la Guyane française.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) FLOCH (H.) et CAMAIN (R.). — Traitement de la lèpre par les sulfones (Promin et Diasone) en Guyane française. *Bull. de l'Acad. Nat. de Méd.*, 1948, **132**, nos 35 et 36, p. 606.
- (2) FLOCH (H.). — *Rapport sur le fonctionnement technique de l'I. P. de la Guyane. Titre IV : Lèpre*. Public. n° 188 de l'I. P. de la Guyane, mars 1949.
- (3) FOURNEAU (E.), TRÉFOUEL (J.), NITTI (F.), BOVET (D.) et Mme TRÉFOUEL. — Activité antistreptococcique des dérivés sulfurés organiques. *Comp. Rend. Acad. des Sc.*, 1937, n° 204, p. 1763.
- (4) RIST (N.). — Action du P. aminophénylsulfamide et de la P. diamino-diphényl sulfone sur les cultures des bacilles tuberculeux des mammifères et des oiseaux. *C. R. Soc. Biol.*, mars 1939, **130**, p. 972.
- (5) RIST (N.), BLOCH (F.) et HAMON (V.). — Action inhibitrice du P. aminophénylsulfamide et de la p. diaminodiphénylsulfone sur la multiplication *in vivo* d'un bacille tuberculeux aviaire. *C. R. Soc. Biol.*, mars 1939, **130**, p. 976.
- (6) RIST (N.). — Le traitement des méningites tuberculeuses dans le service du professeur Cocchi à Florence. *Rev. Suisse de la tuberculose*, fév. 1948, **5**, p. 41.

- (7) COCHRANE (B.). — *Intern. J. of Leprosy*, 1948, 46, p. 1 et *Leprosy Reve*, 1949, 20, p. 4.
- (8) FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — *Traitement de la lèpre par la diamino-diphényl-sulfone (1358 F)*. Public. 190, avril 1949, de l'Institut Pasteur de la Guyane.
- (9) FAGET (C. H.). — Chemotherapy of leprosy. *International Journal of Leprosy*, march 1947, vol. 15, N. I. january.
- (10) FAGET (C. H.) et POGGE (R.). — Treatment of leprosy with diasone-A preliminary report. *New Orleans Medical and Surgical Journal*, october 1945, vol. 98, n° 4.
- (11) DAVEY. — *Leprosy Review*, 1947, 2, p. 55.
- (12) FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — *Manifestations cutanées et nerveuses de type réactionnel constatées au cours du traitement de la lèpre par les sulfones*. Public. 192 de l'I. P. de la Guyane française, mai 1949.

Discussion.

M. J. SCHNEIDER : rappelle que si la diamino-diphénylsulfone n'a pas été utilisée en premier lieu et que ce sont ses dérivés substitués qui l'ont été, ce fut en raison des accidents toxiques observés dans les premiers temps de l'emploi de la sulfone-mère.

Je pense que la posologie de cette sulfone-mère doit être étudiée attentivement et suis persuadé que l'expérimentation doit être poursuivie sur un certain nombre de cas pendant une période d'observation de plus d'un an pour que l'on puisse tirer des conclusions définitives concernant à la fois son innocuité et son efficacité.

LES SULFONES

DANS LE TRAITEMENT DE LA LÈPRE EN GUADELOUPE

(Note préliminaire).

Par J. MAUZÉ et J. LANGUILLON (*)

Nous devons à l'obligeance de la maison SPECIA d'avoir pu entreprendre à notre dispensaire hansénien de l'Institut Pasteur de Pointe-à-Pitre, l'expérimentation de la Cimédone (3.668 RP) sur 17 lépreux. Nous avons pu ainsi comparer le comportement de ce médicament français avec celui de la Diasone américaine vis-à-vis de l'organisme hansénien. Nous avons, par ailleurs, 57 malades en traitement à la Diasone, à ce dispensaire.

Nous avons choisi trois observations que nous reproduisons ici.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

OBSERVATION I. — Mlle J. S..., âgée de 23 ans a été dépistée le 28 septembre 1937, avec présence de bacilles de HANSEN (B. H.) dans le produit de scarification cutanée. Elle est issue d'un père hansénien. Il s'agit d'une forme lépromateuse. De 1937 au 5 avril 1949 elle a été successivement traitée par l'éther éthylique de Gorli, l'huile de chaulmoogra I. M., l'éther de chaulmoogra, l'huile de chaulmoogra I. V., avec des résultats divers. Mais, de 1941 à 1944, cette malade a cessé de se traiter et présentait, en 1944, une aggravation sérieuse de son état : lépromatose diffuse, troubles trophiques des extrémités, gros nerfs cubitiaux, hyperesthésie, présence de très nombreux B. H. tant dans le mucus nasal que dans la scarification cutanée.

Nous l'avons mise à la Cimédone le 5 avril 1949 à raison de 9 comprimés par jour pendant 6 semaines, avec repos d'une semaine et reprise du traitement.

Dès le premier mois, nous avons vu fondre les lépromes et régresser les troubles trophiques des extrémités, en particulier la cyanose a disparu, la recherche du B. H. s'est montrée positive dans la peau le 10 juin 1949 et négative le 16 juillet 1949.

L'examen du sang avant le traitement montrait 90 o/o d'hémoglobine, 4.040.000 globules rouges et 4.800 globules blancs, sans adjonction d'autre médicament que des plurivitamines, nous n'avons pas constaté de diminution du taux de l'hémoglobine, ni du nombre des globules rouges. A la fin du premier mois, le nombre des globules blancs est monté à 6.000, mais est revenu à son chiffre initial.

Il n'y a pas eu de poussée lépromateuse au cours du traitement, pas plus que d'intolérance gastrique, ni de trouble urticarien. La malade a pris à ce jour 360 comprimés. Elle est satisfaite et se sent mieux.

OBSERVATION II. — Mme F. A... est âgée de 32 ans. Elle a été dépistée le 23 mars 1943, avec une forme mixte LNa2 et présence de très nombreux globi dans le mucus nasal. Jusqu'au 3 mars 1949 cette malade a été traitée avec l'huile de chaulmoogra I. M. Mise à la Cimédone le 8 mars 1949, nous avons assisté, chez cette malade, à une amélioration légère des lésions de la face (maculo-papules) et à la récupération partielle de la sensibilité au niveau des tâches anesthésiques réparties sur tout le corps.

L'examen du mucus nasal et de la scarification cutanée a été négatif dès la deuxième cure (6 comprimés par jour). L'anémie, qui était avant le traitement de l'ordre de 2.800.000 globules rouges avec un taux d'hémoglobine de 70 o/o, a régressé et, le 24 juin 1949, ce dernier était passé de 85 o/o avec 3.800.000 globules rouges. Le 26 août, on comptait 4.500.000 globules rouges et 90 o/o d'hémoglobine. La recherche du B. H. restait négative. A cette date, on notait une nette repigmentation des macules hypochroniques du visage et des avant-bras.

L'état général et les lésions hanséniennes de cette malade se sont nettement améliorés, aucun incident n'a été enregistré au cours du traitement.

OBSERVATION III. — M. C. M... est âgé de 58 ans, il a été dépisté le 24 août 1948. Il s'agit d'une forme lépromateuse avec de très nombreux B. H. dans le mucus nasal et la scarification cutanée. Ce malade est mis d'emblée au traitement à la Cimédone, à raison de 6 comprimés par jour.

On assiste à une régression des lésions lépromateuses, à la suppression de la rhinite hansénienne, mais la peau reste bacillifère. Par ailleurs le nombre de globules rouges n'a pas cessé de diminuer, de 4.000.000 à 2.500.000, celui des globules blancs également (de 5.800 à 3.800) avec une montée après 1 mois de traitement à 7.800, le taux d'hémoglobine est passé de 90 0/0 à 75 0/0. Cette anémie s'explique sans doute par le fait que le malade a été trouvé porteur de très nombreux œufs d'ankylostome. Il est vraisemblable que le traitement ferrique auquel nous le soumettons en même temps qu'il a été déparasité, fera tout rentrer dans l'ordre.

C'est le seul de tous les hanséniens soumis à la Cimédone qui ait présenté une anémie croissante. Par contre il n'y a eu aucune intolérance d'aucune sorte.

Comparée à la Diasone que nous utilisons depuis mai 1948, la Cimédone est tout aussi efficace, à les mêmes indications particulières (action surtout dans les formes lépromateuses, sur la rhinite, sur les lésions ouvertes et suppurantes). Elle a en plus le grand avantage, à notre avis, de présenter beaucoup moins d'inconvénients, en particulier il nous semble que le sang n'est pas altéré ou beaucoup moins qu'avec la Diasone. Avec celle-ci nous avons eu beaucoup de malades, tant au dispensaire de la Pointe-à-Pitre, qu'à la léproserie de la Désirade, dont l'estomac n'a pas pu tolérer le médicament, il est à noter en passant qu'à la léproserie bon nombre de hanséniens affirment se trouver très bien de l'absorption d'une cuillerée à soupe de miel en même temps qu'ils avalent les comprimés de Diasone.

Une nouvelle provision de Cimédone va nous permettre de poursuivre notre expérimentation. Soulignons en passant qu'il y aurait sans doute intérêt, dans les pays où l'ankylostomiase est fréquente (les Antilles en particulier) à effectuer préalablement à tout traitement sulfoné un examen des selles et à déparasiter le hansénien s'il a des ankylostomes.

Institut Pasteur de la Guadeloupe, Pointe-à-Pitre.

SUR UNE ÉPIDÉMIE DE POLIOMYÉLITE OBSERVÉE DANS UNE COMMUNAUTÉ CLOSE

Par F. PICK (*)

A l'occasion de la *Conférence internationale de la Poliomyélite*, tenue il y a quelques mois à l'Institut Pasteur de Paris, le docteur LUCIEN BERNARD, Chef du Bureau d'Epidémiologie au Ministère de

(*) Séance du 12 octobre 1949.

Bull. Soc. Path. Ex., n°s 9-10, 1949.

la Santé Publique, a évoqué l'apparition de la *poliomyélite* sous une forme nettement épidémique à l'île Maurice et à l'île de la Réunion.

A la même occasion, le docteur G. D. HEMMES, Inspecteur de la Santé Publique des Pays-Bas, a parlé de son enquête auprès des experts de la Confédération australienne, de la Nouvelle-Zélande, du Brésil, du Chili et d'autres pays, enquête portant sur l'observation de la *poliomyélite* dans les ports d'embarquement, à bord de navires et dans les ports de débarquement. Nous retenons une réponse qui lui est parvenue : le docteur J. R. ENRIGHT du Service de la Santé de Hawaï connaît 4 cas isolés de *poliomyélite* parmi le personnel de la marine. Ils arrivaient par navires venant respectivement du Japon (juin 1947), Guam (août 1947), Chine (novembre 1947) et Californie (juin 1948.)

Nous rappelons également quelques mots prononcés par le professeur LEPINE, à l'occasion de la première *Conférence internationale de la Poliomyélite* tenue à Bruxelles en mai 1948 :

« La paralysie infantile épidémique pose aux chercheurs comme aux épidémiologistes ou aux cliniciens, un certain nombre d'énigmes dont la constatation seule est une indication de l'orientation qu'il serait souhaitable de donner aux recherches ».

C'est dans ce sens et vu la répartition mondiale de la *poliomyélite*, que nous nous permettons de rendre compte très brièvement de nos observations épidémiologiques personnelles.

Des descriptions cliniques de 58 cas de *poliomyélite* reconnus comme tels par le docteur N. SPEYER ont été tentées par lui en 1946 et, en 1949, par le professeur S. VAN CREVELD.

Il s'agit de la manifestation épidémique de la maladie de HEINE-MEDIN constatée au cours de l'année de 1943 dans le camp de *Westerbork* (en Hollande) où nous étions obligé de diriger le Service d'Hygiène aidé de 18 médecins de haute compétence et 120 hommes et femmes du personnel subalterne.

Situé au milieu de la vaste plaine de la *Drent'se Heide* à une distance de 2 km. du prochain village lui-même isolé, le camp de *Westerbork* est en communication directe avec *Amsterdam* et *Groningen* par route et par voie ferrée se terminant dans le camp même (fig. 1).

Au moment de la manifestation de la première forme paralytique de *poliomyélite*, les conditions épidémiologiques se sont présentées de la façon suivante :

Sur une superficie de moins de 1 km², un rassemblement humain de 15.000 personnes de tous les âges et deux sexes a été réalisé ; environ 10 o/o de cette population provenaient des *Indes Néerlandaises* et de la *Guyane Néerlandaise*.

Avant d'entrer dans le camp, chaque personne provenant déjà

dans la majorité des cas de prisons surpeuplées a été soumise à des examens cliniques et parasitologiques. Nous avons rencontré des ectoparasites banaux (*Pediculus capitis*, *P. corporis*, *Phthirus inguinalis*, *Sarcoptes scabiei*, *Pulex irritans*) et *Pediculoides*



Fig. 1. — Situation géographique du camp de Westerbork, relié par route et par voie ferrée (se terminant dans le camp même) avec Groningen et Amsterdam.

ventricosus et enregistré quelques maladies exotiques, entre autres 4 cas de lèpre cutanée dont un médecin, la femme duquel manifestait une *Elephantiasis arabum* d'une jambe, deux cas de porteur de kystes d'amibe dysentérique ainsi que plusieurs cas de *strongyloïdose* provenant des mines de Limbourg.

Nous avons fait procéder, s'il y avait lieu, au déparasitage, à

l'isolation dans notre station de quarantaine ou à l'hospitalisation dans l'hôpital du camp dirigé par notre très estimé confrère le docteur DE VRIÈS.

Les habitants du camp ont été abrités de deux façons bien différentes : comparée avec la capacité admissible des baraquements, la densité de la population a été doublée ou triplée dans les baraques au centre du camp tandis qu'à sa périphérie, la densité a été parfois décuplée.

La nourriture bien que proprement préparée a été quantitativement et qualitativement insuffisante.

L'eau potable provenant des puits forés à l'extérieur du camp, contrôlée dans des points les plus différents et à des intervalles réguliers montrait au début et au cours de l'épidémie toujours un *titre coli* nul.

Deux réseaux de canalisations communiquant entre eux et partout en faible pente, montrant quotidiennement des stagnations à des points les plus divers, devaient évacuer les ordures ménagères vers deux fosses septiques situées à l'extérieur du camp.

Pratiquement, toute la population a été vaccinée dans des conditions de stérilité habituelle contre les *fièvres typhoïde* et *paratyphoïdes A* et *B*, la *variole*, la *scarlatine* et la *diphtérie*.

Parmi les mouches pouvant jouer le rôle de vecteurs, les genres *Musca* et *Lucilia* représentaient un véritable fléau envahissant sans exception tous les locaux et habitations.

Les muridés (rats et souris) en nombre considérable ne se rencontraient que dans les grands baraquements surpeuplés et dans la cuisine centrale.

La première forme paralytique de *poliomyélite* se manifesta vers la fin du mois de juin 1943 chez une ancienne infirmière de 36 ans.

Nous avons immédiatement pris ou fait prendre les mesures suivantes : hospitalisation de la malade dans l'hôpital du camp, quarantaine stricte prévue pour une durée de 8 semaines pour son mari et son enfant de 10 ans environ, désinfection de son logement par des solutions de crésyl et de tous les objets de cette famille par de l'air chaud de 140° C.

Les églises, les écoles et les salles de réunion ont été fermées.

Des circulaires ont été distribuées parmi toute la population contenant des instructions et des explications précises portant sur : le danger d'éclosion d'une épidémie de *poliomyélite* avec toutes ses conséquences, la nécessité d'une hygiène personnelle particulière, lavage des mains avant chaque repas, consommation exclusive des boissons bouillies, l'épluchage des fruits, gargarismes avec des solutions de permanganate de potasse, la consultation immédiate d'un médecin en cas de fièvre.

Tous les habitants capables de le faire ont été invités à participer à la lutte contre les mouches et de capturer par tête et par jour 50 mouches ; le rendement de cette action était d'ailleurs pratiquement nul.

Le deuxième cas à forme paralytique se manifesta dans la première semaine du mois d'août.

Après un intervalle de 4 semaines deux nouveaux cas ont été enregistrés et deux autres cas une semaine plus tard.

Plus de 2 semaines passèrent sans nouvelles manifestations poliomyélitiques, mais au cours de la période du 9 octobre jusqu'au 11 décembre 52 nouveaux cas ont été enregistrés.

Aucun autre cas répondant aux exigences locales du diagnostic ne s'étant manifesté jusqu'au 6 janvier 1944, les départs ont été repris le lendemain.

Ainsi l'épidémie de la *poliomyélite* devait être regardée comme officiellement terminée.

L'analyse de cette épidémie s'étant manifestée dans une communauté close, peut être d'une certaine importance pour l'approfondissement de nos connaissances en ce qui concerne la propagation de la poliomyélite.

Nous avons admis que le premier cas a été infecté par un membre de sa famille arrivant d'Amsterdam où la morbidité de la paralysie infantile était déjà remarquable et que les autres 5 cas sporadiques ont été l'expression d'une filiation non contrôlable du premier cas.

Après l'arrivée d'un transport d'enfants originaires d'une maternité à Amsterdam ayant enregistré un cas de *poliomyélite*, nous avons assisté à l'éclosion d'une vraie épidémie mais sans pouvoir prouver le rapport entre cette arrivée et l'épidémie totalisant 52 cas (fig. 2).

Nous ne pouvions que soupçonner car la marche capricieuse de l'épidémie ne permettait aucune conclusion en ce qui concerne la filiation.

Nous n'avons jamais observé 2 cas à forme paralytique dans la même famille, ni cette atteinte chez deux voisins.

Il était également difficile d'interpréter le mode de transmission et la répartition de cas qui montraient une stricte séparation entre le centre et la périphérie du camp (fig. 3).

Les facteurs épidémiologiques étaient sensiblement égaux pour la population entière.

L'eau potable restait pendant toute la durée de l'épidémie exempte du *colibacille*.

La canalisation commune au camp entier était toujours et à des points les plus différents défectueuse.

Les mouches représentaient pour tout le camp un véritable fléau.

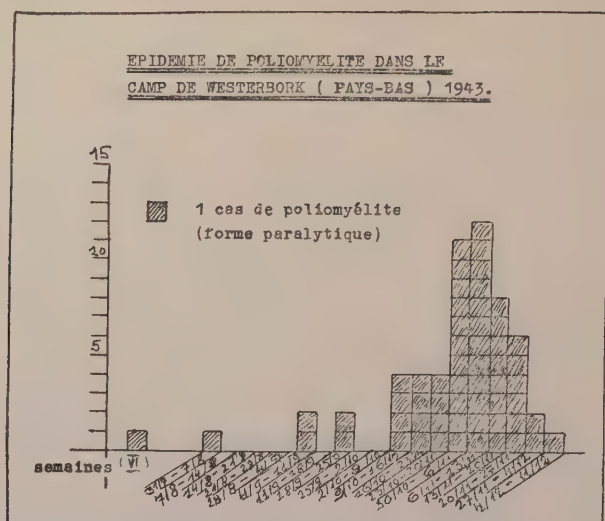


Fig. 2. — Répartition de cas de *poliomyélite* (forme paralytique) dans le temps (Fin juin jusqu'en mi-décembre 1943).

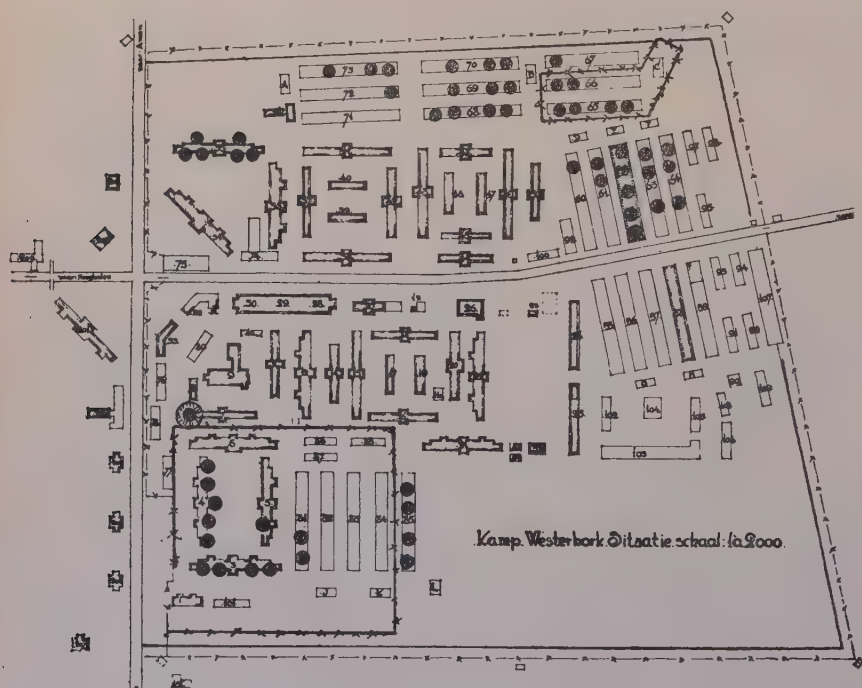


Fig. 3. — Plan du camp *Westerbork* 1 : 2.000. 1 point noir = 1 cas de *poliomyélite* (forme paralytique). Le point encerclé indique le premier cas de *poliomyélite* de l'épidémie.

Nous ne croyons pas que la surpopulation et le contact inter-humain pendant les nuits dans les grands baraquements seraient une explication suffisante pour la localisation des cas.

Nous pensons donc qu'en dehors du mode admis et existant de la transmission naturelle, d'autres facteurs pourraient entrer dans le jeu de la propagation de la paralysie infantile, facteurs que nous essaierons de faire admissibles par une analyse plus complète des antécédents de l'épidémie ainsi que des différents rapports possibles.

Institut Pasteur. Service de Parasitologie, Paris.

ESSAI DE TRANSMISSION
DE *SPIROCHÆTA (BORRELIA) HISPANICA*
PAR *L'ORNITHODORUS DELANOEI*
ROUBAUD ET COLAS-BELCOUR, 1931

Par J. COLAS-BELCOUR et G. VERVENT (*)

O. delanoei fut découvert, en 1931, dans un terrier de porc-épic du cercle des Doukkala (Maroc) par P. DELANOË (1). Cet ornithodore y voisinait avec des *Ornithodoros erraticus*, vecteurs naturels de *Sp. hispanica*, mais ceux de ce gîte n'étaient pas infectés. P. DELANOË nous dit qu'il broya 5 des ornithodores appartenant à l'espèce nouvelle et les inocula à un cobaye qui, par la suite, resta négatif. Il était cependant naturel de penser qu'il pouvait jouer, lui aussi, un rôle dans la transmission du spirochète de la fièvre récurrente nord-africaine; le porc-épic, son hôte naturel, étant en effet sensible à *Sp. hispanica* (CH. NICOLLE, CH. ANDERSON et J. COLAS-BELCOUR (2)) et ayant été trouvé infecté de ce spirochète dans la même région marocaine par P. DELANOË (3) pouvait être considéré comme un réservoir de virus. Le fait que cet ornithodore de grande taille est difficile à élever, ses larves en particulier se nourrissant mal sur les cobayes et son cycle évolutif étant excessivement lent (4-5-6), a retardé tout essai de transmission.

Nous rapportons, ici, une expérience poursuivie avec quelques jeunes stades nymphaux, les seuls dont nous disposions et qu'il nous était facile de nourrir sur les cobayes porteurs de *Sp. hispanica* :

Le 22 décembre 1947, nous avons nourri trois nymphes du 1^{er} stade d'*O. delanoei* élevé au laboratoire (lot 1), sur cobaye infecté de *Sp. hispanica* (souche LANGERON alors à son 8^e passage depuis l'isolement de l'*O. erraticus*). Les nymphes, se gorgeant mal, sont renourries, le

(*) Séance du 12 octobre 1949.

16 janvier 1948, sur un autre cobaye infecté de la même souche à son 12^e passage. Les trois nymphes se gorgent totalement, elles sont ensuite conservées à $\pm 28^{\circ}\text{C}$ en humidité relative de 90 o/o.

Le 20 février 1948, les nymphes, maintenant au 2^e stade, se nourrissent sur cobaye qui meurt négatif, 7 jours plus tard.

Le 11 mai 1948, les nymphes, qui ont mué à nouveau, se gorgent totalement sur le cobaye 63/39 qui, suivi pendant 31 jours, reste négatif; éprouvé à cette date par inoculation de sang riche en spirochètes, il devient positif 4 jours plus tard et ne présente donc aucune immunité.

Le 5 mai 1948, nous nourrissons trois jeunes nymphes, une du 1^{er} stade et deux du second (lot 2), sur un cobaye dont le sang était particulièrement riche en spirochètes. Le 25 juin 1948, les ornithodores conservés dans les conditions habituelles de température ($\pm 28^{\circ}\text{C}$) et d'humidité relative (90 o/o) sont nourris sur un cobaye neuf (65/77) qui, suivi pendant 22 jours, est resté négatif; après une réinoculation d'épreuve le 19 juillet, il s'est montré positif le 23 juillet.

Le 9 octobre 1948, ces deux lots d'ornithodores (I, II) sont rencourris sur un cobaye neuf (N. B. R.) qui, suivi pendant 27 jours, est resté négatif; après réinoculation d'épreuve le 6 novembre, il a été positif le 8 novembre.

Le 24 juin 1949, ces deux lots d'ornithodores sont nourris, une fois de plus, sur un cobaye neuf (R. 698) qui meurt, négatif, le 2 juillet.

Le 28 juin 1949, tous les ornithodores sont alors broyés et inoculés à dose décroissante, en raison de la toxicité du produit, par voie sous-cutanée, à 3 cobayes neufs (A. 903, A. 904 et A. 905), qui meurent, négatifs, du 11^e au 16^e jour.

Bien que la transmission se soit avérée négative (*) et que nous n'ayons pu mettre en évidence la conservation de *Sp. hispanica* dans l'*O. delanoei*, nous avons pensé qu'il était utile de rapporter ces expériences qu'il serait intéressant de poursuivre, d'autant qu'il existe en Lybie une espèce voisine *O. foleyi* (= *O. franchinii*) qui a été considérée avant-guerre, par les auteurs italiens, comme épidémiologiquement responsable de la fièvre récurrente de cette région (7).

Institut Pasteur. Laboratoire de Parasitologie, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DELANOE (P.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1929, 18, f. 2, p. 123-162.
- (2) NICOLLE (CH.), ANDERSON (CH.), COLAS-BELCOUR (J.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1919, 18, f. 3-4, p. 343-346.
- (3) DELANOE (P.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1929, 20, f. 3, p. 286-314.
- (4) ROUBAUD (E.) et COLAS-BELCOUR (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1936, 29, f. 9, p. 963-965.
- (5) COLAS-BELCOUR (J.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1941, 242, p. 512-514.
- (6) ROBINSON (G.-G.). — *Parasitology*, 1946, 37, p. 82-84.
- (7) FRANCHINI (G.) et TADDIA (L.). — *Arch. Ital. Sc. Med. colon.*, 1930, 11, f. 8, p. 453-458.

(*) Elle ne peut faire préjuger d'expériences poursuivies avec d'autres stades.

SUR L'UTILISATION D'UN NOUVEAU PLASMODIUM
(*PL. BERGHEI*) POUR L'ÉTUDE ET LA RECHERCHE
DE MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

(*Note préliminaire*).

Par J. SCHNEIDER, Ph. DECOURT et G. MONTÉZIN (*)

Au cours d'une précédente communication (1) nous avons souligné l'intérêt d'éprouver l'activité des médicaments antipaludiques au laboratoire sur plusieurs espèces plasmodiales.

Jusqu'à présent les recherches systématiques au laboratoire n'avaient été faites que sur des *Plasmodium* aviaires (*Pl. præcox* — *relictum* —, *Pl. gallinaceum*, *Pl. lophuræ*) ou sur des *Hæmoproteus* également aviaires (*H. paddæ*, *H. columbæ*) (2).

Il est presque superflu de souligner une fois de plus l'insuffisance de ces techniques expérimentales; outre que la toxicité des corps étudiés ne peut être comparable chez l'oiseau et chez le mammifère (*a fortiori* chez l'homme), il est évident et il a été démontré (3) que les résultats obtenus chez l'oiseau ne sont pas parallèles aux résultats obtenus ultérieurement chez l'homme. De ce fait, lorsqu'une activité antipaludique est découverte dans une nouvelle série chimique on ne peut prévoir quel sera le corps le plus actif de cette série chez l'homme; il en résulte que l'étude chez l'homme doit comporter l'essai systématique de tous les corps les plus actifs de la série.

On est en droit d'espérer que les résultats seraient plus directement applicables à l'homme si l'expérimentation pouvait être faite systématiquement au laboratoire sur une espèce plasmodiale parasite des mammifères. Il ne faut pas oublier que les espèces plasmodiales aviaires diffèrent par certains caractères des espèces plasmodiales des mammifères au point qu'il fut même proposé de les grouper dans un genre particulier.

Or le seul mammifère qui aurait été utilisable est le singe (infestation par *Pl. knowlesi*, *Pl. kochi*, *Pl. cynolmogi*) mais son emploi ne peut être envisagé pour une large étude expérimentale nécessitant un très grand nombre d'animaux.

La découverte récente au Congo belge par VINCKE et LIPSE d'une nouvelle espèce plasmodiale *Pl. Berghei* transmissible aux petits rongeurs (souris, rats) (4) nous a permis d'espérer, qu'en dehors

(*) Séance du 12 octobre 1949.

des travaux concernant l'étude du paludisme lui-même, cette souche pourrait être utile à la recherche thérapeutique (*).

Nous rappellerons brièvement que *Pl. Berghei* découvert chez un rongeur sauvage du Congo (*Thamnomys surdaster*) est transmissible par passage direct de sang infesté à divers rongeurs d'élevage dont la souris et le rat blancs. L'infestation expérimentale ainsi obtenue pour la souris blanche provoque chez cet animal après une « incubation » de 48 à 72 heures (après injection par voie intrapéritonéale) une maladie mortelle en 10 à 17 jours.

Nous n'envisagerons pas ici les caractères parasitologiques de cette souche, ni les échecs qu'ont rencontrés jusqu'ici tous ceux qui ont tenté au laboratoire l'infestation des hôtes-vecteurs supposés de ce parasite.

Nous nous bornerons à rapporter, dans cette note préliminaire, les premiers résultats obtenus au cours de l'étude comparée de l'activité thérapeutique de divers médicaments antipaludiques déjà connus pour leur action.

L'infestation expérimentale de la souris se manifeste après la courte période d'incubation par l'apparition de schizontes dont le nombre croît régulièrement et progressivement, parasitant parfois la totalité des hématies dans les heures qui précèdent la mort de l'animal.

Parmi les divers tests que nous employons systématiquement au laboratoire pour la recherche de nouveaux médicaments antipaludiques (test du traitement précoce, test schizonticide, etc...) nous avons utilisé en premier lieu le test du traitement précoce dont nous avons publié autrefois la technique (5). Ce sont ces premiers résultats que nous rapportons aujourd'hui.

Notre test du traitement précoce a été légèrement modifié en raison de la très courte durée qui précède l'apparition des parasites dans le sang circulant de la souris; c'est la raison pour laquelle au lieu de traiter les animaux pendant les 5 premiers jours nous avons ramené la cure à 3 jours consécutifs à dater et y compris le jour de l'inoculation. Dans ces conditions nous estimons que la « dose active » est la dose minimum qui, répétée quotidiennement pendant 3 jours à partir du jour de l'inoculation retarde dans 75 o/o des cas au moins, l'apparition des parasites dans le sang périphérique d'au moins 3 jours par rapport aux témoins.

Dans cette première série d'essais nous avons ainsi étudié l'activité comparée de la quinine, de la præquine (plasmochin), de

(*) La souche de *Pl. Berghei* que nous avons étudiée fut communiquée à l'un de nous en août 1949 par P. C. C. GARNHAM de l'Ecole de Médecine Tropicale de Londres et nous tenons à l'en remercier ici.

l'érión (= atébrine ou quinacrine) et de la résochin (= nivaquine).

Les doses sont exprimées en base.

Les quatre antipaludiques ont été utilisés en solution et injectés par voie sous-cutanée.

Nous rapportons dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus, en soulignant que l'indice chimiothérapique obtenu par le rapport $\frac{\text{Dose minima active}}{\text{Dose toxique}}$ n'est valable que pour la souris et n'est pas applicable à l'homme.

	Quinine	Præquine = plasmochin	Quinacrine = érión = atébrine	Nivaquine = résochin
Dose minima active en mg. par kg. de médicament injecté par voie sous-cutanée . . .	80	3,25	2 à 4	1 à 2
Toxicité dose L. 50 souris sous-cutanée . . .	320	13	230	150
Indice chimiothérapique C/T	1/4	1/4	1/115-1/57,5	1/150-1/75

Ces premiers résultats nous permettent d'affirmer dès à présent que ces médicaments antipaludiques sont actifs vis-à-vis de *Pl. Berghei*, et nous étudions actuellement l'activité d'autres antipaludiques. Si les chiffres des doses minima actives diffèrent pour certains sensiblement de ceux que nous avons précédemment établis pour *Pl. præcox* (*relictum*) et pour *Pl. gallinaceum*, ce fait confirme notre opinion et justifie l'utilisation de plusieurs *Plasmodium* pour une appréciation plus exacte au laboratoire de la valeur des produits que l'on veut étudier.

L'étude systématique de différents tests d'activité permettra certainement de confirmer la grande importance que revêt la découverte de ce nouveau *Plasmodium* qui dès à présent a sa place dans les laboratoires où l'on étudie et où l'on recherche de nouveaux antipaludiques.

*Laboratoire de chimie thérapeutique.
Institut Pasteur, Paris.*

BIBLIOGRAPHIE

1. BOVET (D.), DECOURT (PH.), SCHNEIDER (J.) et MONTÉZIN (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 fév. 1947 in *Bull.*, 1948, 44, nos 3-4, p. 268.

2. DECOURT (PH.). — *Actualités pharmacologiques*, 1949, Masson, édit. (à paraître).
3. SCHNEIDER (J.) et MÉCHALI (D.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 fév. 1947 in *Bull.*, 1948, 41, nos 3-4, p. 274.
4. VAN DEN BERGHE (L.). — 4^e Congrès des maladies tropicales et du paludisme, Washington, mai 1948, *Proc.*, 2, p. 1436.
5. DECOURT (PH.), BELFORT (J.) et SCHNEIDER (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, 32, p. 419.

**LES STADES EXO-ÉRYTHROCYTAIRES DU *PLASMODIUM* :
LA FORME PRÉ-SCHIZONTIQUE (PROTOZOÏTE)
ET LA PHASE POST-SCHIZONTIQUE.
LEURS RAPPORTS AVEC L'IMMUNITÉ**

Par PH. DECOURT (*)

Il y a longtemps déjà que nous avons étudié en France la question des formes exo-érythrocytaires du paludisme. Depuis, de nombreuses publications étrangères ont paru sur ce sujet. Mais elles n'ont pas encore étudié certains des phénomènes que nous avons décrits, et la conception régnant généralement à l'étranger sur la nature des diverses formes exo-érythrocytaires diffère, sur plusieurs points, de notre conception.

Nos recherches étant dispersées dans des publications multiples, M. le Secrétaire Général de la Société de Pathologie Exotique m'a demandé d'exposer brièvement ici, sous la forme d'un *schéma didactique*, l'évolution parasitaire telle que nous la concevons.

Dans des études déjà anciennes, j'avais pu montrer l'importance de la phase exo-érythrocytaire post-schizontique en immunologie. On peut ainsi résumer schématiquement l'essentiel de cette phase :

Après une série de multiplications des schizontes dans les globules rouges, la résistance organique commence. Certains schizontes se transforment en gamètes. D'autres entrent en état dysgonique. D'autres, enfin, sont captés par les cellules réticulo-endothéliales de l'organisme. Elles peuvent alors y vivre en symbiose avec la cellule de l'hôte.

Ces trois phénomènes arrêtent l'évolution asexuée : il en résulte un état d'immunité relative qui fait cesser les accès fébriles.

On trouvera des renseignements plus complets sur ces questions et la démonstration de certaines des notions parasitologiques ou immunologiques exposées schématiquement ici dans un travail publié récemment (1).

(*) Séance du 9 février 1949.

Les principales conclusions de ce travail cité sont les suivantes :

1° Il n'y a pas de parasites dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux du poulet pendant la première phase du paludisme. Ils n'y pénètrent que lorsque l'organisme commence à réagir contre la maladie.

2° Les parasites ne pénètrent pas par un processus actif dans la cellule endothéliale. C'est au contraire celle-ci qui les « capturent » au moment où ils passent à son contact dans la lumière étroite du capillaire.

3° Le métazoïte n'est pas formé de protozoïtes mais de cellules-filles de schizontes (*).

4° Les parasites rassemblés dans les cellules endothéliales des capillaires de l'oiseau n'y poursuivent pas leur activité, ni leur multiplication. Au contraire, leur activité et leur multiplication sont arrêtées à partir du moment où ils y ont pénétré.

5° La création des métazoïtes dans les capillaires de l'oiseau représente un phénomène d'immunité.

6° Cette immunité est provoquée par un mécanisme cellulaire, sous la dépendance du système neuro-végétatif.

*
* *

Le schéma suivant résume l'ensemble de l'évolution à la fois parasitaire et immunologique du paludisme. La forme des schémas classiques a le tort, à mon avis, de représenter l'évolution parasitaire comme si le parasite devait se reproduire éternellement. Or le paludisme présente des périodes successives correspondant à son extinction progressive en l'absence de nouvelles infestations, et le cycle parasitaire dans les tissus de l'hôte vertébré ne peut être montré sans tenir compte de l'évolution immunologique qui conditionne l'évolution parasitaire.

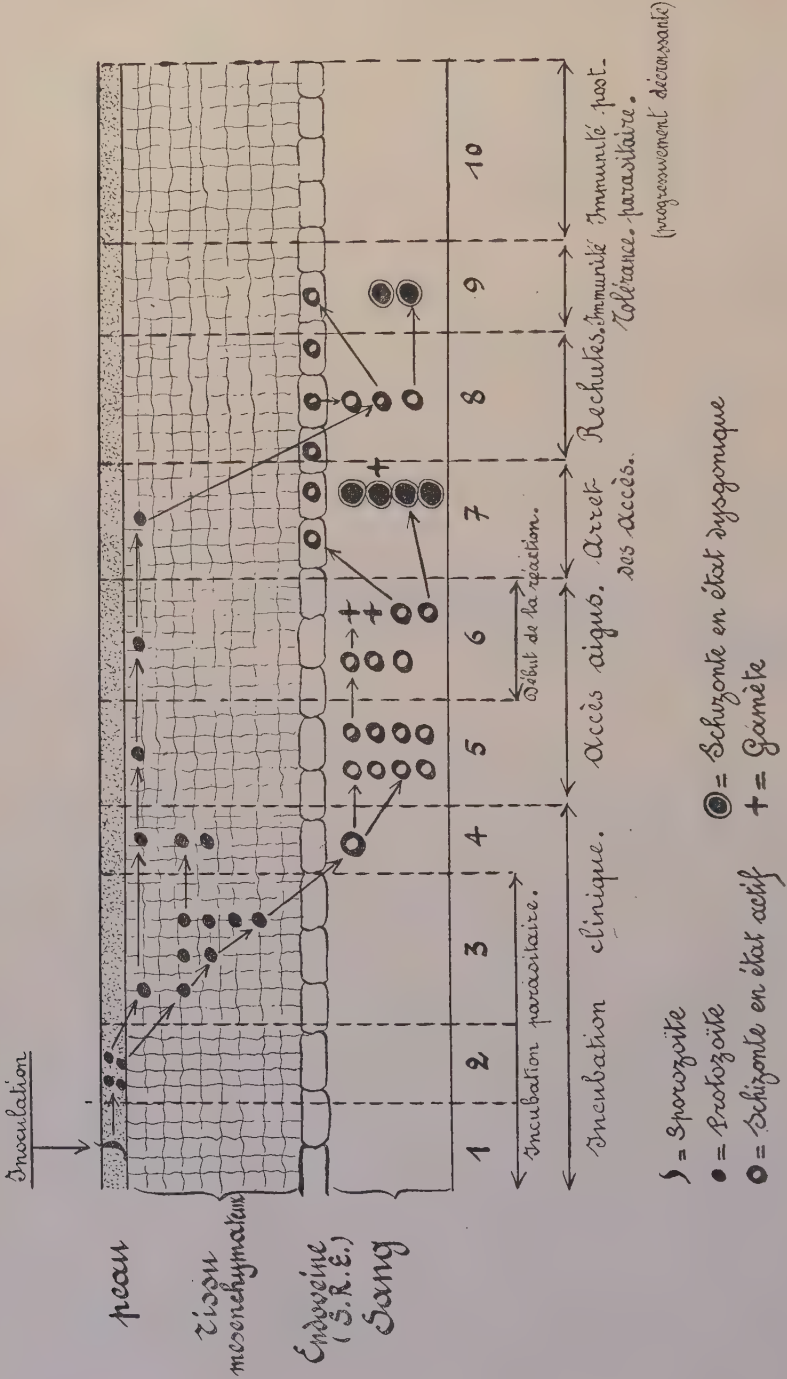
La période 1 correspond à l'inoculation du sporozoïte dans le derme.

La période 2 correspond à la *division du noyau du sporozoïte*. Sa durée est très courte (15 à 30 minutes).

Dans la période 3 les fragments de la division nucléaire du sporozoïte se transforment en *protozoïtes qui gagnent diverses cellules mononucléaires* des tissus mésenchymateux. *Les protozoïtes se multiplient* (normalement par scissiparité).

Dans la période 4 les protozoïtes commencent à se transformer en *schizontes* en passant dans les globules rouges du sang circulant : l'incubation parasitaire (d'après l'examen du sang) est donc

(*) On trouve aussi, dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux chez le poulet, des schizontes âgés ou même en état de division comme il peut en exister dans les cellules réticulo-endothéliales chez l'homme.



terminée, mais les schizontes sont encore trop peu nombreux pour provoquer des accès fébriles.

La période 5 est caractérisée par :

- la multiplication des schizontes dans le sang ;
 - la transformation de la plus grande partie des protozoïtes restant en schizontes ;
 - l'apparition des accès fébriles et des phénomènes cliniques divers qui découlent de l'éclatement de nombreux globules rouges ;
- Quelques protozoïtes persistent dans l'organisme.

Au cours de la période 6 les mêmes phénomènes continuent mais la réaction immunitaire commence :

- la courbe de la multiplication parasitaire réelle ne suit plus la courbe de la multiplication parasitaire théorique. Le pourcentage des hématies parasitées peut même diminuer (« période descendante » de l'infestation) ;
- des schizontes se transforment en gamétocytes ;
- chez l'homme la réaction de HENRY, qui est devenue légèrement positive après quelques accès, devient fortement positive ;
- chez l'oiseau on constate pendant quelques jours la courte « phase négative » que nous avons décrite avec SCHNEIDER en 1939 (4).

La période 7 est caractérisée par l'arrêt des accès fébriles sous l'influence des facteurs immunitaires. Ceux-ci se traduisent par :

- l'apparition de l'état dysgonique (fixation des schizontes au stade âgé qui précède immédiatement leur division en mérozoïtes) ;
- la pexie des schizontes par les cellules réticulo-endothéliales.

La période 8 représente les rechutes.

Sous l'influence de facteurs provoquant une chute de l'immunité les schizontes en division réapparaissent dans le sang circulant :

- par rupture de l'état dysgonique ;
- par libération de schizontes fixés dans les cellules réticulo-endothéliales ;

— par la transformation en schizontes des derniers protozoïtes restés jusque-là dans les tissus.

La période 9 correspond au nouvel arrêt des phénomènes fébriles après une ou plusieurs rechutes.

Les phénomènes parasitaires sont semblables à ceux de la phase 7 (état dysgonique des schizontes, pexies de schizontes par les cellules réticulo-endothéliales), mais l'immunité s'est accrue proportionnellement au nombre des accès subis par le malade, le « potentiel schizogonique » des parasites a diminué. Le nombre total des parasites dans l'organisme diminue peu à peu. C'est le stade de l'immunité-tolérance.

La période 10 correspond à l'immunité post-parasitaire, qui est

partielle (surtout vis-à-vis des souches non homologues) mais subsiste, en s'atténuant peu à peu, pendant un temps plus ou moins prolongé, après la disparition totale des parasites dans l'organisme.

*
* *

Un schéma ne peut évidemment pas tenir compte des nuances ni des particularités individuelles fréquentes en biologie.

En outre les périodes ont une durée variable et peuvent en partie chevaucher.

Chez la poule inoculée par *P. gallinaceum* l'immunité étant beaucoup plus précoce et intense que chez l'homme, l'apparition des gamétocytes, des pexies réticulo-endothéliales (parasites exo-érythrocytaires post-schizontiques) et de la période de l'infestation descendante est beaucoup plus précoce que chez l'homme. La durée des périodes 5, 6 et 7 est donc courte relativement à la durée des mêmes périodes chez l'homme (*).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DECOURT (PH.). — Sur la nature des formes exo-érythrocytaires (texte d'une conférence prononcée en Amérique latine avec des annexes et des planches complémentaires). *Editions Internationales Hesperis*, 1948.
- (2) DECOURT (PH.) et SCHNEIDER (J.). — Les lacunes de nos connaissances sur le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré. *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet 1938, pp. 603-609.
- (3) DECOURT (PH.) et SCHNEIDER (J.). — Note préliminaire sur la recherche de la localisation et de la morphologie des plasmodes pendant les périodes d'infestation latente. *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet 1938, pp. 609-614.
- SCHNEIDER (J.) et DECOURT (PH.). — Paludisme aviaire et chimiothérapie. *XI^e Congrès de Chimie pure et appliquée*, Londres, 17-24 juillet 1947.
- (4) DECOURT (PH.), SCHNEIDER (J.) et KERREST-GROSDIDIER. — Disparition du pouvoir infestant du sang pendant la phase descendante de l'infestation par *P. gallinaceum*. *C. R. Soc. Biologie*, 8 juillet 1939, t. 131, p. 1193.

(*) Les travaux sur les formes exo-érythrocytaires post-schizontiques chez l'homme et leurs rapports avec l'immunité sont résumés avec la bibliographie dans un travail récent.

LE MÉDULLOGRAMME DANS L'ANÉMIE PAR ANKYLOSTOMES

Par H. BONNIN et G. F. MORETTI (*)

La nature et l'origine de l'anémie observée dans diverses maladies tropicales ou simplement sous les tropiques, et leur traitement rationnel ne peuvent souvent être connus que par l'état de la fonction médullaire.

Dans l'anémie de l'ankylostomose, pour laquelle on trouve dans la littérature décrites toutes les modalités d'anémie, de la spoliation simple avec régénération à l'aplasie, en rencontrant des images chlorotiques et surtout biermériennes, le médullogramme a été peu étudié par les auteurs français. C'est pourquoi, il nous a semblé utile de rapporter celui de trois cas d'anémie importante par ankylostomes que les divers examens cliniques et biologiques nous ont montré, autant qu'on peut le dire, purs de tout autre trouble infectieux ou nutritif.

OBS. I. — V... ADOLPHE, 46 ans, entre pour fatigue, essoufflement à l'effort, nausées et ballonnement après un séjour de 10 ans en Guyane.

A l'examen, pâleur de la peau et des muqueuses, œdème mou des jambes, souffle mésosystolique et mésocardiaque. Le reste de l'examen clinique est négatif. Pas de rate, HENRY négatif. Dans les selles, présence de nombreux œufs de nécator. Sang : Hb : 40 o/o ; hématies : 1.560.000. Valeur globulaire : 1,3 ; leucocytes : 12.400 ; poly neutro : 74 ; poly éosino : 6 ; mono : 4 ; lympho : 14. Résistance globulaire : normale. Bilirubine indirecte : 3 mg.

Protides totaux : 60 g. ; sérine : 35 g. ; globuline : 25 g. ; S/G : 1,4. Cholestérol : 0,90. Urée : 0,35. Urines normales. Tubage gastrique après histamine : CIH libre : 1,24.

Médullogramme : hémohistioblastes : 0,2 ; proérythroblastes : 1,6 ; érythroblastas baso : 18 ; ér. polychromatophiles : 22 ; ér. orthochrom. : 14,2 ; myéloblastes : 0,2 ; myéloblastes à gr. azur : 1 ; myélo neutro : 11,2 ; myélo éosino : 1,2 ; métamyélo neutro : 13 ; métamyélo éosino : 0,6 ; poly neutro : 8,8 ; poly éosino : 0,6 ; plasmocytes : 1,6 ; monocytes : 0,2 ; lympho : 0,2 ; mitose : 0,2.

$$\text{Rapport } \frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 0,62.$$

Intense réaction érythroblastique avec déviation à gauche de la formule érythroblastique. Extrême modicité de la réponse éosinophilique.

Plusieurs cures de didakène, tétrachlorure de carbone, entraînent les trois premières fois l'expulsion de très nombreux nécators.

(*) Séance du 6 juillet 1949.

OBS. II. — B... ALEXANDRE, 43 ans entre pour fatigue, troubles digestifs durant depuis 10 mois après un séjour de 15 ans en Guyane.

A l'examen, pâleur de la peau et des muqueuses. Souffle systolique doux de la pointe. Le reste de l'examen clinique est négatif.

Dans les selles, présence de très nombreux œufs de nécator.

Sang : Hb : 40 o/o ; hématies : 1.820.000. Valeur globulaire : 1,1 ; leucocytes : 12.800 ; poly neutro : 84 ; poly éosino : 0 ; mono : 6 ; lympho : 10. Résistance globulaire : normale. Bilirubine indirecte : 3 mg. Protides totaux : 60 g. ; sérine : 29 g. ; globuline : 31 ; S/G = 0,9. Cholestérol : 1 g. 10. Urée : 0,20. Urines normales. Tubage gastrique après histamine : ClH libre : 2,4.

Médullogramme : proérythroblastes : 2 ; érythroblastes baso : 36 ; ér. polychromato : 6 ; ér. orthochromat. : 10 ; myéloblastes à gr. azur : 1,6 ; promyélocytes : 4,8 ; myélocyte neutro : 7,2 ; myélo-éosino : 2,2 ; métamyélo neutro : 14,2 ; poly neutro : 13 ; poly éosino : 1,6 ; plasmocytes : 1,2 ; lymphocytes : 0,2.

$$\text{Rapport } \frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 0,82.$$

Intense réaction érythroblastique avec forte prédominance des formes jeunes. Pauvreté en éosinophiles.

Même élimination réitérée de nombreux nécators que dans obs. I.

OBS. III. — C... MARCEL, 59 ans, entre pour une fatigue croissante avec syncopes répétées, après un séjour de 25 ans en Guyane.

A l'examen pâleur de la peau et des muqueuses. Souffle systolique de la pointe sans propagation. Foie un peu gros et douloureux. Rien à signaler par ailleurs. Des œdèmes apparaissent pendant l'hospitalisation. Dans les selles : présence d'œufs de nécators.

Sang : Hb : 45 o/o ; hématies : 2.020.000. Valeur globulaire : 1,1 ; leucocytes : 9.200 ; poly neutro : 68 ; poly éosino : 10 ; mono : 4 ; lympho : 18. Résistance globulaire : normale. Bilirubine indirecte : 4 mg. Protides totaux : 60 g. ; sérine : 25 g. ; globuline : 35 g. ; S/G = 0,7. Cholestérol : 1 g. Urée : 0,50. Urines normales. Tubage gastrique après histamine : HCl libre : 1,5.

Médullogramme : hémohistioblastes : 0,4 ; proérythroblastes : 1,2 ; érythroblastes baso : 21,8 ; ér. polychromat. : 7,4 ; ér. orthochrom. : 15,8 ; myéloblastes : 1 ; myéloblastes à gr. azur : 2 ; promyélocytes : 1,2 ; myélocytes neutro : 14 ; myélo éosino : 2,2 ; myélo baso : 0,4 ; métamyélo neutro : 11,2 ; métamyélo éosino : 0,4 ; poly neutro : 14,8 ; poly éosino : 2,4 ; plasmocytes : 0,6 ; lympho : 1,4 ; monocyte : 0,2 ; mégacaryocyte : 0,2 ; mitose : 0,4.

$$\text{Rapport } \frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 1,07.$$

Intense réaction érythroblastique avec prédominance de formes jeunes. Extrême modicité de la réponse éosinophilique.

Même élimination de nombreux nécators que dans I et II.

Dans ces trois cas de nécatorose en apparence pure et d'anémie importante, l'hyperplasie médullaire est développée essentielle-

ment dans la série rouge. Il en résulte une inversion ou diminution considérable du rapport : lignée granulocytaire, lignée érythroblastique, qui normalement de quatre environ, tombe respectivement aux chiffres de 0,62, 1,07 et 0,82 dans chacune des trois observations.

La formule des érythroblastes est déviée à gauche : les érythroblastes basophiles sont très nombreux, surtout dans l'observation II où ils atteignent le taux de 36 o/o contre 16 o/o d'érythroblastes polychromatophiles et orthochromatiques.

A aucun moment, il n'a été vu de mégalo blastes.

Il est toujours difficile d'étudier l'anémie des helminthiases, non seulement parce que d'autres infections sont associées, mais surtout des troubles de nutrition variés jouent dans l'anémie vermineuse un rôle trop peu considéré.

Le premier point sur lequel il y a lieu d'insister, c'est l'absence de mégalo blastes. Les phases terminales de l'anémie par ankylostomes sont souvent aplastiques. La présence de mégalo blastose sanguine avec hyperchromasie, — à l'exemple de la botriocéphalose —, a depuis longtemps été signalée dans le sang (CABOT, EVING, ASHFORD, BOYKOTT et collaborateurs) et l'expression d'anémie biermérienne employée. D'autres la nient (NÆGELI) ; d'autres acceptent de distinguer peut-être image hématologique d'anémie perniciose et maladie de BIERMER (SCHILLING), s'il n'y a pas eu simultanément de deux affections (SCHILLING), et surtout si tous les examens hématologiques résistaient à un contrôle sérieux, car, beaucoup diagnostiquaient mégalo blastes sur la seule taille (érythroblastes à noyaux radiés = macroblastes).

Depuis, la connaissance du rôle de la région gastro-duodénale dans l'hématopoïèse suggéra que l'anémie de l'ankylostomose était aussi du type CASTLE. Cette nature biermérienne fut ainsi défendue par JOLLY (1936).

Déjà avant l'usage commun de la ponction sternale W. O. CRUZ avait formellement noté l'absence de mégalo blastes de la moelle, dans une étude portant sur 25 cas, faite par coupes, soit *post mortem* (24 cas) soit par biopsie sternale (1 cas). Aucun des auteurs ayant, depuis, étudié les médullogrammes, n'a constaté de mégalo blastose médullaire dans les cas purs d'anémie par ankylostome (Il faut en effet faire des réserves quant à la concomitance d'une sprue d'une anémie macrocytaire de dénutrition type LUCY WILLS, etc...). Comme dans toutes les observations d'anémie par ankylostomes étudiées de ce point de vue (NAPIER), cette absence de mégalo blastose médullaire coïncide avec une chlorhydrie gastrique normale où subnormale : 1,2, 1,5 et 2,4 de ClH après histamine dans nos trois cas.

Malgré le siège duodénal de l'infestation, une image médullaire biermérianne doit donc être considérée, comme le furent jadis les images hématologiques passées au crible, comme étrangère à l'ankylostomose *stricto sensu*.

L'intense régénération érythroblastique a été notée déjà dans le sang et dans la moelle par W. O. CRUZ, par DIWANY, par AZNY PASHA et ZANATY, par MAC GREGOR, par NAPIER et ses collaborateurs. Comme nous, MAC GREGOR a signalé la nette déviation à gauche dans la maturation de l'érythrocyte et la grande proportion d'érythroblastes basophiles. La structure de ces cellules, leurs caractères tinctoriaux, leurs tailles et leurs formes sont identiques à ceux observés dans la moelle osseuse normale.

Les mégacaryocytes et les plasmocytes sont soit nombreux, soit en proportion normale (comme dans nos observations).

L'absence de parallélisme entre la moelle et le sang, due à des dérèglements de l'hématopoïèse, au mécanisme encore mal connu de la cytodibase qui conduirait, entre autres recherches, à évoquer les modes d'action des ankylostomes, donne à la ponction sternale une certaine valeur pronostique : elle seule dira comme y insiste SCHRETZENMAYR, quand il y a régénération ou si la moelle est aplastique. Dans ce dernier cas, le pronostic est très grave, mais la mort peut aussi survenir (obs. de CRUZ en particulier), alors que la moelle osseuse présente des signes d'hyperplasie érythroblastique.

Un fait particulier doit être souligné : la pauvreté en éléments éosinophiles médullaires, dont le taux s'établit à 2,4 0/0, 5 0/0 et 3,8 0/0 et n'est pas constamment parallèle au pourcentage périphérique, qui, lui-même peu élevé, est de 6 0/0, 0 0/0 et 10 0/0. Ces taux très faibles ou même nuls, dans des infestations considérables, ont été observés depuis longtemps. Dans certains cas initiaux, ils sont liés à une infestation massive et grave ; ils coïncident alors avec une forte anémie et une certaine hypoleucocytose granulocytaire, d'où une apparente lymphomonocytose ; dans ces cas cette disparition accompagne une évolution rapidement fatale.

Mais le plus souvent, comme dans nos observations, la valeur du temps, — en années —, écoulé depuis le début de l'infestation domine cette hypoéosinophilie relative ou absolue : c'est une observation de routine helmintho-hématologique, sur laquelle LAVIER et L. BRUMPT ont insisté récemment, loi générale pour les helminthiases (LAVIER). De fait, l'infestation des trois malades ci-dessus, plus fatigués depuis 6 mois, remontait sans doute à plusieurs années, leur relégation en Guyane datant de 10, 15 et 25 ans.

On sait, d'ailleurs, que cette éosinophilie anormalement basse

peut remonter à l'occasion de nouvelles infestations massives, si la fonction médullaire n'est pas encore trop atteinte.

On peut être aussi étonné de voir comme dans l'observation II, où il s'éleva à 12 0/0, le taux d'éosinophiles du sang augmenter après la déparasitation ; c'est encore un fait connu, qui laisse à penser que la moelle qui fut très atteinte, reprend son activité et répond à la sollicitation des éosinophilogènes, qui se poursuit, comme on sait, encore plusieurs mois après l'élimination des helminthes.

Le fait que la moelle osseuse présente une si nette réaction érythroblastique avec basophilie prédominante, nous conduisit, comme W. O. CRUZ, à traiter ces malades par le seul fer ajouté aux antihelminthiques et constitue un argument pour ceux qui voient, dans l'anémie par ankylostome, le fait de spoliations sanguines dues aux vers ou à leurs « morsures ».

CONCLUSIONS

L'étude du médullogramme dans l'anémie des ankylostomoses pures montre une intense prolifération érythroblastique, avec prédominance des éléments les plus jeunes de la série.

A aucun moment, il n'a été vu de mégalo blasts.

La réaction éosinophilique, tant médullaire que périphérique, est en raison inverse de l'ancienneté de l'infestation.

L'étude de la moelle osseuse apporte un argument à ceux qui considèrent que l'anémie par ankylostomes est surtout due aux spoliations sanguines dues aux vers ou à leurs morsures.

Faculté de Médecine, Bordeaux.

NOUVEL EMPLOI DU VIEIL AIL DANS LE TRAITEMENT DE L'OXYUROSE

Par H. HARANT et M. CARON (*)

Il est superflu de rappeler longuement d'une part la ténacité de l'oxyurose et d'autre part les incontestables propriétés vermifuges de l'ail, propriétés d'ailleurs connues depuis des temps bien anciens.

Mais chaque fois qu'il s'agit de prescrire l'ail comme vermifuge, on s'aperçoit vite que la méthode la plus pratique est évidemment

(*) Séance du 12 octobre 1949.

l'ingestion d'ail cru mêlé à la cuisine habituelle ; cette pratique, malheureusement, présente les inconvénients que l'on connaît. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de rechercher une formule d'ail en suppositoires suffisamment diffusibles pour réaliser à la fois la thérapeutique rectale indispensable dans l'oxyurose et une thérapeutique générale d'imprégnation des parties hautes de l'intestin par les principes essentiels de l'ail.

Nos premiers essais ont été tentés en mêlant dans une formule la teinture d'ail et la teinture d'eucalyptus, conformément à la posologie suivante :

Teinture d'ail	1 g.
Teinture d'eucalyptus	0 g. 50
Lanoline anhydre	1 g.
Beurre de cacao. Q. S. pour 1 suppositoire	

Mais pour réduire le volume des suppositoires et leur assurer une meilleure conservation, nous avons procédé à la préparation d'un extrait éthéré d'ail ; nous avons obtenu 64 g. 80 d'extrait pour 500 g. de plante fraîche.

Nous avons alors mis au point les deux formules suivantes :

1° Pour enfants de 4 à 10 ans :

Extrait éthéré d'ail	0 g. 10
Teinture d'eucalyptus	X gouttes
Beurre de cacao. Q. S. pour un suppositoire de 2 g.	

2° Pour adultes :

Extrait éthéré d'ail	0 g. 25
Teinture d'eucalyptus	XX gouttes
Beurre de cacao. Q. S. pour un suppositoire d'adulte	

En utilisant un suppositoire par jour pendant 5 jours, et en renouvelant une cure identique 3 semaines après, on obtient des résultats très satisfaisants avec disparition du prurit sans aucune irritation de la muqueuse rectale. Bien entendu il est logique d'associer à cette thérapeutique d'heureuses modifications trophiques du tube digestif (bismuth, ferments amylacés).

D'aucuns trouveront peut-être bien rétrograde cette restauration d'un médicament « homérique » ; si nous l'avons indiqué, c'est tout simplement parce que son mode d'administration anodin et très simple nous a paru donner des résultats au moins aussi décisifs que n'importe quelle chimiothérapie contemporaine.

Il n'en reste pas moins à notre avis — et c'est pourquoi il y a lieu de ne renouveler que des vermifuges anodins — que la cure

radicale de l'oxyurose, parasitose favorisée et entretenue par les cœlites de fermentation n'est pas uniquement placée sous le signe d'un anthelminthique donné, mais aussi d'une heureuse modification « du climat intestinal ».

Faculté de Médecine.

Laboratoire de Parasitologie, Montpellier.

PARASITISME PAR LA *FILARIA OZZARDI* MANSON, 1897
A L'ÎLE DE LA DÉSIRADE ET PLUS SPÉCIALEMENT
A LA LÉPROSERIE

Par J. SAUTET (*)

La *Filaria ozzardi*, encore appelée à tort *Filaria demarquayi* ou *Filaria tucumana* est très fréquente dans les Antilles, ainsi qu'en Amérique du Sud, centrale et même du Nord. C'est une filaire essentiellement tropicale et sa prédilection pour la zone Caraïbe est marquée.

Le pourcentage des individus parasités est généralement fort élevé (aux environs de 25 o/o) et Mac Coy a même trouvé à Panama le chiffre de 44,5 o/o. Aussi n'avons-nous pas été étonné de la rencontrer fréquemment en Guadeloupe où elle est signalée chaque année dans les Rapports des Laboratoires (Institut Pasteur et Hôpital de Saint-Claude) : mais les chiffres sont toujours faibles, vu le nombre des examens de sang pratiqués.

Par contre, les chiffres que nous avons trouvés à la Léproserie de la Désirade, nous ont amené à faire une enquête plus complète dans l'ensemble de cette île ; le parasitisme particulièrement intense à la Léproserie pouvant permettre des déductions intéressantes.

Tous les examens ont été faits par le procédé de la Goutte épaisse.

— Pour la Léproserie ils ont été effectués deux fois, l'un en plein jour, l'autre la nuit tombée entre 19 et 20 heures.

— Pour les agglomérations de l'île (en dehors de la Léproserie) il y eut une seule prise de sang le jour.

Les résultats que nous avons enregistrés dans les deux tableaux ci-après :

(*) Séance du 12 octobre 1949.

Léproserie.

	Pourcentage d'individus parasités		(Tous adultes) Au total
	Nuit	Jour	
Guadeloupéens	58 o/o	60 o/o	73 o/o
Martiniquais	54	60	66
Lépreux (en totalité) . . .	58	61	71
Personnel	52	64	70
Totalité de la population (malades et personnel) . .	57	61	71

Population de la Désirade.

	Pourcentage d'individus parasités	(Adultes et enfants)
Section Galet.	25 o/o	
Bourg	42,9	
Souffleur	26	
Totalité	32,5	

Remarques. — Nos chiffres portent sur 99 personnes pour la Léproserie et 49 pour les villages. Il n'y a que des adultes pour la Léproserie, alors qu'il y a des enfants et des adultes pour les villages. Dans ce dernier cas, nous constatons qu'il n'y a pas de positif avant 7 ans (6 enfants) et qu'ensuite nous trouvons des proportions à peu près identiques, jusqu'à 79 ans. Le sexe ne semble jouer aucune influence sur le parasitisme de même que l'origine, puisque nous voyons les Martiniquais (33) à peu près aussi atteints que les Guadeloupéens (46), ainsi que le personnel, en presque totalité Désiradien d'origine, quant aux Guyanais les 2 que nous ayons examinés étaient positifs, mais leur nombre est vraiment trop infime pour qu'on puisse en tenir compte.

Compte tenu de la présence de 6 enfants négatifs dans la population, on ne peut pas ne pas être frappé du degré de parasitisme vraiment extraordinairement élevé des habitants de la Léproserie. A quoi est due cette infestation massive, 71 o/o en moyenne? Sans doute à une suite de circonstances favorisant d'une part l'accumulation humaine, d'autre part les rapports de l'hôte intermédiaire avec l'homme.

De même il serait intéressant de voir les liens qui peuvent exister entre la microfilaire et le bacille de HANSEN par des examens systé-

matiques de sang et de biopsie, et éventuellement le devenir chez l'hôte intermédiaire. Il appartient à notre jeune confrère le docteur PENNEK, Médecin-Chef de la Léproserie d'entreprendre cette étude, qui demande une présence permanente sur place.

Du reste, l'étude partielle de la statistique nous permet de dire qu'un long séjour amène une infestation massive en nombre car sur 27 malades à la Léproserie depuis plus de 10 ans nous avons 23 positifs, par contre chez 34 autres malades depuis plus de 5 ans, mais moins de 10 dans l'établissement il n'y a que 21 positifs, soit 85 o/o pour les anciens contre 61 o/o pour les seconds ; quant à ceux qui y sont depuis moins longtemps encore, leur nombre est trop faible pour que nous puissions le considérer (7).

Enfin la dernière remarque que nous voulons faire au sujet de cette statistique porte sur la confirmation d'absence de périodicité réelle de la microfilaire et la nécessité d'examens multiples. L'étude du premier tableau montre cependant un pourcentage légèrement plus élevé la nuit que le jour allant de 2 à 12 o/o. De même en combinant l'examen de jour avec l'examen de nuit, nous obtenons des pourcentages nettement plus élevés, surtout que le seul examen de jour avait des différences allant de 13 à 18 o/o ; il convient du reste de remarquer que ces 2 examens se complètent, certains malades ayant été trouvés positifs de nuit et négatifs de jour et vice-versa.

*Travail de l'Hôpital du Camp-Jacob
et de la Léproserie de la Désirade (Guadeloupe).*

Discussion.

M. L.-R. MONTEL. — En Cochinchine j'ai souvent observé des placards à extension centrifuge de la lèpre tuberculoïde qui étaient criblés dans leur *partie centrale analgésique, atrophique et achromique* par des milliers de petites pétéchies arrondies avec point central rouge dues à des piqûres de moustiques ; seule la partie atteinte présentait ces petites lésions, les téguments sains ne montraient rien de semblable même autour des placards tuberculoïdes. Les lésions des piqûres s'arrêtaient nettement à la bordure périphérique du placard dont elles occupaient *toute la surface analgésique*.

Ces faits suggèrent une explication de l'infestation intense des lépreux de la Désirade par *F. ozzardi*. Ces malades ne sentent pas les piqûres de moustiques et sont pour ces diptères une proie sans défense. Pour ces raisons l'infestation est pour eux beaucoup plus marquée que chez des individus à sensibilité normale qui se défendent contre les moustiques.

L'HÉMOPHAGIE VARIÉE ET L'ACTIVITÉ REPRODUCTRICE CHEZ *Aedes ægypti* L. ET *Aedes albopictus* SKUSE

Par C. TOUMANOFF (*)

Au cours de notre séjour en Indochine nous avons effectué divers travaux sur le comportement biologique de deux espèces d'*Aedes* : *Aedes ægypti* Lin. et *Aedes albopictus* Skuse.

Ces recherches ont comporté, entre autres, l'étude de l'influence de l'alimentation sanguine variée sur les phases biologiques de ces moustiques qui ont été nourris de sang humain, de Gecko (*Gecko verticillatus*), de *Calotes* (sp. ?), d'un mollusque (*Achatina fulica* Ferussac) et de celui des chenilles de *Serica* (*Bombyx*) *mori*.

Nous rapporterons ici les résultats concernant l'effet du régime alimentaire varié sur la longévité des femelles, leur avidité pour le sang de nature variée (nombre des repas de sang accomplis), leur fécondité et la production d'œufs durables.

I. — Hémophagie, longévité et fécondité des *Stégomyies*.

Les résultats de nombreux essais de l'effet de l'alimentation sanguine variée sur diverses phases biologiques de ces deux moustiques, sont résumés dans le tableau ci-après :

I. — <i>Aedes ægypti</i> Lin. (*).					
	Longévité en jours	Nombre des repas de sang	Nombre total d'œufs	Nombre de pontes par femelle	Nombre moyen d'œufs par ponte
Sang humain . . .	25 à 50	17 à 40	532 à 1.047	7 à 17	51,6 à 76
» Gecko . . .	6 à 13	2 à 13	51 à 236	1 à 3	51 à 104
» <i>Calotes</i> . . .	12 à 30	10 à 24	234 à 517	3 à 8	44,4 à 89,8
» d' <i>Achatina</i> . . .	4 à 7	2 à 5	0	0	0
» de <i>Serica</i> <i>mori</i> . . .	0	0	0	0	0
II. — <i>Aedes albopictus</i> Skuse.					
Sang humain . . .	14 à 41	10 à 28	245 à 592	4 à 10	48,9 à 63
» Gecko . . .	8 à 13	4 à 8	38 à 100	1 à 2	28 à 61
» <i>Calotes</i> . . .	6 à 9	3 à 5	77 à 179	1 à 2	77 à 124
» d' <i>Achatina</i> . . .	6 à 9	2 à 5	47 à 68	1	47 à 68
» de <i>Serica</i> <i>mori</i> . . .	0	0	0	0	0

(*) Les données présentées sur ce tableau résultent des expériences qui ont été faites sur notre suggestion et sous notre direction par notre élève G. NAKATA. Elles ont été exposées dans un journal d'Indochine qui fut détruit au cours des événements d'après-guerre.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

Comme on peut le voir par ce tableau, les *Aedes* nourris de sang de reptiles et de mollusques (*) ont manifesté une avidité plus faible que ceux qui ont été alimentés sur l'homme.

Pour nourrir nos moustiques sur les vers à soie, nous nous sommes servis de vers au dernier âge, c'est-à-dire avant leur transformation en chrysalide. Nous avons pu constater que les moustiques peuvent, quoique inconstamment, s'attaquer aux vers et se gorger de leur sang, mais nous n'avons pas pu obtenir de ponte, tous les moustiques étant morts dans la journée qui a suivi le repas de sang.

II. — Production d'œufs durables.

On sait, d'après les travaux de divers auteurs (BACOT, 1916-1917 ; FIELDING, 1919 ; YOUNG, 1922 ; BUXTON, 1925 ; ROUBAUD, 1929, etc...), que les œufs des Stégomyies présentent dans leur éclosion une irrégularité tout à fait remarquable.

Certains œufs « durables » peuvent rester en état latent pendant un temps variable dépassant parfois plusieurs mois. Ces œufs contiennent toutefois à l'intérieur de leur coque des larves qui selon l'expression de ROUBAUD, sont « bloquées dans leur développement par une diapause obligatoire, indépendante de la température extérieure (asthénobiose) ».

Nos recherches ont eu pour but de comparer la production des œufs durables dans les conditions de l'alimentation normale des femelles sur sang humain et à la suite de repas de sang sur des animaux à sang froid.

D'après ROUBAUD dont nous adoptons la distinction en pontes actives et inactives, les premières comportent « soit entièrement, soit en prédominance, des œufs aptes à une éclosion rapide spontanée en eau pure et les secondes renferment soit entièrement, soit en prédominance des œufs durables inaptes à une éclosion spontanée. »

Nous nous sommes conformés dans ce travail à un conseil que donne ROUBAUD, de n'introduire la femelle dans le récipient contenant de l'eau pure que lorsque les œufs sont parvenus à maturité, ce qu'on reconnaît très bien en examinant l'abdomen du moustique.

Le nombre d'œufs pondus a été soigneusement noté et leur destinée a été suivie ultérieurement durant 80 jours après la ponte. Nous avons évalué le nombre d'œufs à l'éclosion et « d'œufs dura-

(*) Pour nourrir les moustiques sur le mollusque nous brisons la partie hélicoidale de sa coquille en mettant à nu la région de son corps qu'on peut définir comme la partie *hépato-cardiale*.

bles » dans chaque ponte que la femelle (pontes successives) a déposée au cours de sa vie et aussi dans la totalité des pontes.

Nos observations ont porté sur de nombreuses femelles et des milliers d'œufs. Les résultats seront rapportés dans un travail ultérieur.

Notons que nous attribuons dans ce travail le terme d' « œufs durables » à ceux qui présentent une torpeur physiologique après 10 jours et au delà.

Voici sommairement les résultats que nous avons obtenus :

a) Dans les pontes globales des femelles de *St. fasciata* nourries de sang humain, le nombre d'œufs durables variait de 11,96 à 41,27 o/o. Le pourcentage de ces œufs dans les pontes successives variait de 0 à 95,12. Il apparaît donc que dans la série des pontes successives on peut observer des pontes actives et inactives. Nos observations ne nous ont pas permis de constater que les dernières pontes comportent plus d'œufs durables que les premières. Une très grande irrégularité s'observe à ce point de vue.

b) Les *St. fasciata* nourris de sang de Gecko n'ont effectué que de 1 à 3 pontes. Le pourcentage des œufs durables dans les pontes successives d'insectes entretenus dans ces conditions variait de 1,33 à 15,29 o/o. Dans les pontes globales il fut de 2,07 à 8,05 o/o.

c) Les femelles de la même espèce nourries sur un lézard du genre *Calotes* qui ont déposé de 3 à 8 pontes ont présenté dans leurs pontes globales un pourcentage d'œufs durables variant de 8,70 à 58,60 o/o. Le pourcentage de ces œufs dans les pontes successives variait de 0 à 83,33 o/o. Dans ce cas comme dans celui des femelles nourries de sang humain, on n'enregistre pas une prédominance d'œufs durables dans les dernières pontes déposées par les femelles.

d) Les femelles de *St. fasciata* nourries de sang humain ont déposé de 4 à 10 pontes. Le pourcentage d'œufs durables dans la totalité des pontes variait de 4,12 à 77,55 o/o. Il variait de 0 à 100 o/o dans les pontes successives avec autant d'irrégularité que dans le cas de *St. fasciata*.

e) Les femelles de cette espèce, nourries de sang de Gecko, n'ont déposé chacune qu'une ou deux pontes et le nombre d'œufs durables variait de 2,63 à 61 o/o; il fut de 75 o/o dans la première ponte chez la femelle qui a déposé deux pontes successives.

f) Les *Stegomyia albopicta* nourries de sang de lézard du genre *Calotes* ont manifesté une fécondité plus faible que les *St. fasciata* entretenues dans les mêmes conditions; le nombre d'œufs durables dans leurs pontes globales variait de 0,87 à 56,45 o/o et dans les pontes successives de 0 à 56,45 o/o.

g) Chez trois femelles nourries de sang de mollusque (*Achatina fuliza* Ferr.) et qui n'ont déposé chacune qu'une seule ponte, les pourcentages d'œufs durables étaient de 44,68 o/o, 50 o/o et 1,4 o/o.

Il résulte de ces expériences que le sang des animaux à sang froid, que nous avons utilisé, s'avère, dans l'ensemble, moins favorable que celui de l'homme à la manifestation des diverses phases biologiques de ces insectes.

En effet, la longévité d'*Aedes ægypti* et d'*A. albopictus* nourris sur ces animaux se trouve écourtée; le nombre des repas de sang et des pontes, ainsi que le nombre global des œufs pondus sont moins importants qu'après l'ingestion de sang humain.

De ces deux espèces, seul *A. albopictus* nourri sur le mollusque a porté ses œufs jusqu'à maturité. Les *Aedes ægypti*, soumis au même régime alimentaire, sont morts dans un laps de temps variant de 4 à 7 jours, sans arriver à maturité.

Le sang des chenilles (*Serica mori*) s'est montré toxique pour ces deux espèces de moustiques, qui sont morts dans les 24 heures qui suivirent l'ingestion de ce sang.

Il est intéressant de comparer ces constatations avec celles de Woke (1937) qui a nourri *Aedes ægypti* sur une tortue (*Testudo carolina*) et une grenouille (*Rana clamitans*) et qui fut une étude de la valeur nutritive comparée du sang de divers Vertébrés sur cet insecte.

Cet auteur conclut que la valeur nutritive du sang de ces animaux pour *Aedes ægypti* est égale et même supérieure à celui de certains animaux à sang chaud.

Les conclusions de cet auteur reposent sur l'étude de la ponte des femelles après un nombre limité de repas de sang. Pour évaluer le nombre d'œufs pondus en rapport avec la quantité et la qualité du sang ingéré, il ne tient compte que des deux premiers repas de la femelle.

Nos résultats, par contre, ressortent de l'étude des moustiques durant toute leur vie, en tenant compte des variations individuelles dans leur comportement biologique en général et de leur hémophilie.

Il nous semble que la valeur nutritive du sang devrait être évaluée, non seulement par l'effet exercé sur leur ponte par un nombre réduit de repas, mais surtout sur leur état physiologique en général, que l'on ne peut juger qu'en les soumettant à un régime alimentaire déterminé durant toute leur vie.

La fécondité réelle d'un insecte consiste, en effet, en la totalité d'œufs qu'il dépose dans des conditions diverses. Il ressort aussi de nos expériences que si le nombre d'œufs pondus par des femelles nourries sur les reptiles ou les mollusques est plus faible, il n'y a aucun effet appréciable sur la production d'œufs durables. La production des œufs durables par les deux espèces de stégomyies en expérience n'étant pas subordonnée à la nature du sang ingéré, on peut admettre avec ROUBAUD que la production de ces œufs constitue un phénomène cyclique et héréditaire qui dépend des particularités propres des femelles.

Institut Pasteur. Laboratoire de Parasitologie, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- MATHIS (M.). — Agressivité et pontes comparées du moustique de la fièvre jaune en conditions expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1624-1626.
- ROUBAUD (E.). — Recherches biologiques sur le moustique de la fièvre jaune *Aedes argenteus* Poiret. *Ann. Inst. Pasteur*, 1929, **43** (on trouvera dans ce travail la bibliographie détaillée concernant le comportement biologique de l'*Aedes aegypti* et la production d'œufs durables par cet insecte).
- TOUMANOFF (C.). — L'épreuve des précipitines appliquée à l'étude des habitudes trophiques de quelques Culicinés d'Extrême-Orient. *Ce Bull.*, 1936, **28**, p. 943.
- TOUMANOFF (C.). — Histoire des élevages au Tonkin de *Stegomyia fasciata* Theob. et *St. albopicta* Skuse et de *Culex fatigans* Wied. *Rev. Méd. Franç. d'Extr.-Orient*, mars 1939, n° 3.
- WOKE (P. A.). — Cold blooded vertebrates as hosts for *Aedes aegypti* Linn. *Jl of Parasitol.*, 1937, **23**, 310-311.
- WOKE (P. A.). — Comparative studies of the blood of different species of vertebrates on eggs production of *Aedes aegypti* Linn. *Amer. Jl of Trop. med.*, **17**, n° 5, p. 729.

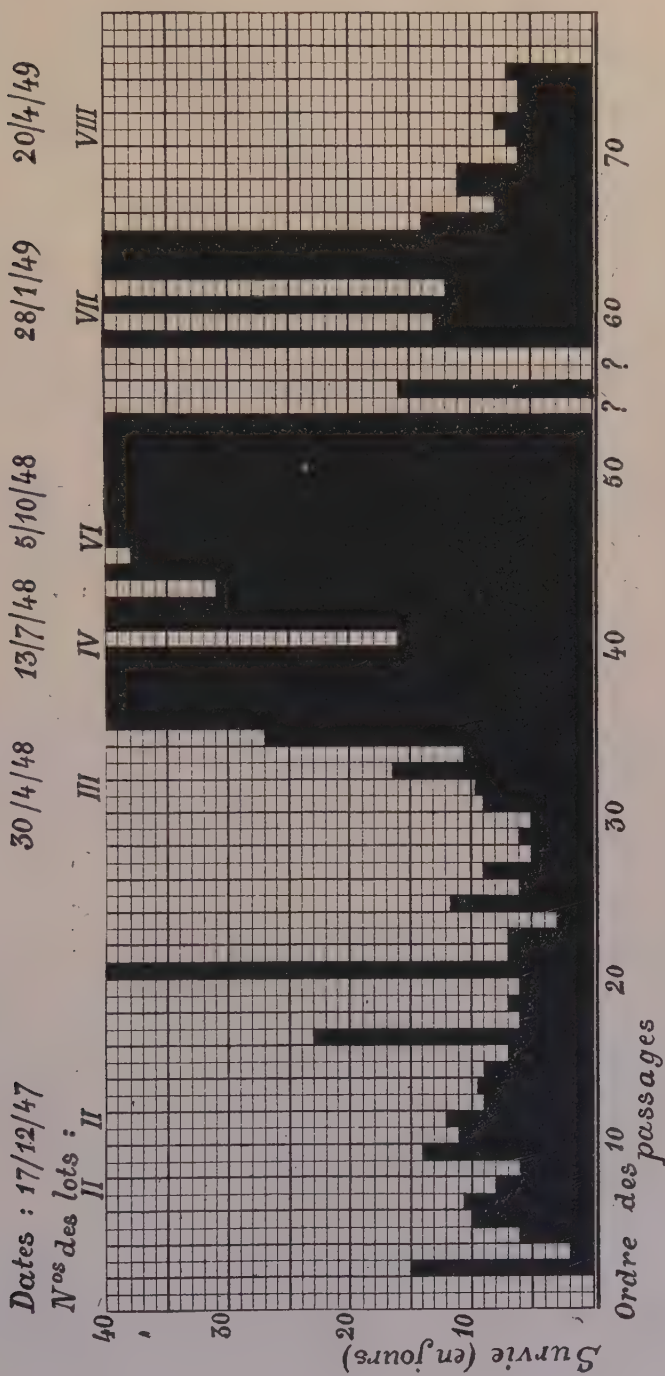
MÉMOIRES

TRANSMISSIBILITÉ ET VIRULENCE
D'UNE SOUCHE DE *SPIROCHÆTA* (= *BORRELIA*) *HISPANICA*

Par J. COLAS-BELCOUR et G. VERVENT (*)

L'étude de souches de divers protozoaires conservées expérimentalement par passages de sang à sang sur des animaux sensibles a révélé fréquemment, entre autres modifications, la perte de leur adaptation à l'invertébré, leur vecteur naturel. L'un d'entre nous, en collaboration avec V. CHORINE (1-2) a montré qu'une souche du spirochète de la fièvre récurrente hispano-nord africaine (*Sp. hispanica*) entretenue en cultures, tout en conservant sa virulence ainsi que l'avaient montré en 1929 TALICE et SURRACO (3), perdait assez rapidement le pouvoir d'infecter l'arthropode qui le transmet dans la nature, *Ornithodoros erraticus*; COLAS-BELCOUR et CHORINE avaient rapproché cette perte d'adaptation de celle constatée au cours des passages d'entretien des souches de protozoaires.

(*) Séance du 12 octobre 1949.



Représentation graphique des survies des cobayes au cours de la succession des passages
(la mort des cobayes des 55^e, 57^e et 58^e passages n'a pu être notée).

Nous nous sommes demandé quelles modifications la conservation de ce spirochète par passages successifs de cobaye à cobaye pouvait entraîner, soit dans leur virulence, soit dans leur aptitude à la transmission cyclique par l'ornithodore. On a signalé jusqu'ici sous ce rapport, que des variations dans le nombre des infections cérébrales (4) résiduelles de *Sp. duttoni* (DUBOIS et PEARSON, 1939) ou dans la pathogénicité pour l'homme (COLLIER, 1925) (5).

Au cours de ce travail, nous nous sommes proposés :

1° d'étudier les variations de la virulence d'une souche de *Sp. hispanica*, isolée de l'ornithodore sur lequel elle était conservée antérieurement, au cours de ses passages successifs sur cobaye,

2° de sonder périodiquement par des essais de transmission avec de nouveaux lots d'ornithodores le pouvoir d'adaptation de cette souche,

3° reprenant en fin d'expérience ces divers lots et les nourrissant séparément sur des cobayes, de comparer la virulence des souches secondaires ainsi obtenues pour voir s'il existait un rapport entre la virulence des spirochètes du passage ayant servi à infecter les ornithodores et celle des spirochètes transmis aux animaux au cours de leur repas de sang.

I. — Virulence de la souche de *Sp. hispanica* entretenue sur cobaye.

Nous nous sommes adressés à la souche de *Sp. hispanica* LANGERON d'origine marocaine, utilisée précédemment par l'un d'entre nous avec V. CHORINE et conservée depuis lors sur *O. erraticus* souche CORCUFF également d'origine marocaine : tique et spirochète provenaient, à l'origine, du laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris.

On savait déjà que certaines souches pouvaient conserver leur virulence, pour ainsi dire indéfiniment, au cours de leurs passages, tel fut le cas, par exemple, de la souche CHIFFALO, isolée en 1933 à l'Institut Pasteur d'Alger et qui était restée virulente au bout de 12 ans après 313 passages sur cobaye (6) (E. SERGENT, 1945).

Du 4 septembre 1947, date d'isolement de la souche sur cobaye, au 13 août 1949, date à laquelle s'arrête notre expérience, 75 passages furent réalisés par inoculation cutanée de sang riche en spirochètes, généralement un chaque semaine.

Bien entendu, dans ces conditions, la virulence de la souche LANGERON s'est maintenue, l'infestation parasitaire semble toujours la même et rappelle à quelques variantes près, l'accès clinique

décrit par A. SERGENT (1939) (7), soit : 2 clochers séparés par une rémission plus ou moins accusée qui, de ce fait, apparaît comme formée de 2 accès subintrants, parfois suivis d'une ou plusieurs récurrences décelables par un examen journalier du sang à l'ultramicroscope. Nous avons constaté, en outre, une variation très nette dans la mortalité des animaux inoculés. Cette variation nous la représentons dans le graphique ci-contre où nous portons en abscisse le nombre des passages et en ordonnée la survie des animaux. Pour en faciliter la représentation, nous ne détaillons que les survies de moins de 40 jours après l'inoculation, celles plus grandes, atteignant jusqu'à 316 jours, n'ayant qu'un rapport plus éloigné avec la spirochétose dans sa phase aiguë, les infections résiduelles du cerveau peuvent subsister 2 ans (A. SERGENT, 1938).

Dans le cas où le passage comprenait plusieurs animaux, nous ne retenons que la survie moyenne. La courbe de la virulence serait l'inverse de celle obtenue en joignant les survies ; elle s'atténue à partir du 34^e passage, devient très faible du 35^e au 65^e (presque tous les cobayes survivent) et à partir du 65^e repasse par une phase de virulence croissante où tous les animaux meurent en moins de 14 jours. Les morts se produisent surtout au sommet ou à la chute du premier clocher de l'accès parasitaire, assez fréquemment à celle du second, beaucoup plus rarement au cours d'un troisième, d'une récurrence ou au début de la spirochétémie. La cause de cet accroissement ou diminution de la mortalité des cobayes est indépendante de la saison et des modifications qu'elle entraîne dans les conditions de milieu ou l'alimentation ; elle nous semble bien due au spirochète et non à une sensibilité particulière des animaux, car, sur ces lots de cobayes de provenances diverses selon les arrivages de l'Institut, nous n'avons retenu qu'eux apparemment bien portants et d'un poids moyen de 300 à 450 g., en vue d'éviter la sensibilité bien connue du jeune âge ; la mortalité s'est avérée indépendante du poids des animaux.

D'ailleurs, en fin d'expérience nous avons observé qu'au cours d'une même période, vis-à-vis de cobayes de même origine, certaine souche secondaire sortie des ornithodores se comportait différemment des autres sous ce rapport. Les animaux morts au cours de leur spirochétose, autopsiés, présentaient une rate de taille normale, parfois légèrement hypertrophiée, mais jamais comparable à celle signalée par divers auteurs (BRUMPT (8), ASHBEL (9), DELPY et RAFYI) (10) chez les cobayes injectés de spirochètes du groupe *Sp. persica* et nous n'avons jamais observé d'hémopéritoine chez les nôtres.

Notre première série de passages s'est arrêtée au 76^e ; bien qu'en règle générale, tout cobaye soit si sensible à *Sp. hispanica* que ce

rongeur puisse être considéré à juste titre, comme l'animal de choix pour caractériser ce spirochète, l'inoculation sous-cutanée de sang riche en spirochètes prélevé sur le 75^e cobaye (R. 631) ne transmet aucune infection au cobaye neuf (R. 635). Inoculé le 14 mai 1949, ce rongeur mourut au bout d'une dizaine de jours sans avoir présenté de spirochètes dans le sang périphérique alors que les animaux des passages précédents en présentaient toujours dès les premiers jours qui suivaient leur inoculation. Le désir de poursuivre la série de nos passages et l'hypothèse que cette résistance particulière pouvait être due à une prémunition due à une contamination de laboratoire, peu vraisemblable d'ailleurs, nous incitèrent à rechercher si le cerveau de ce cobaye était virulent ou non. Une suspension du broyat de cet organe fut inoculée à 2 cobayes et 2 souris qui, suivies, restèrent négatives. Bien que nous n'ayons pu réinoculer l'animal, cette immunité exceptionnelle paraît comparable à cet « état réfractaire de naissance », cette « résistance congénitale » (*) signalée par ADLER et ASHBEL (11) chez 2 cobayes sur 290 inoculés de *Sp. persica* et plus récemment par A. SERGENT et RICHARD (12) chez un seul cobaye sur 3.000 inoculés de ce même *Sp. hispanica*.

Au cours des nombreuses inoculations de ce spirochète aux cobayes ou des essais de transmission par les ornithodores, nous n'avions jamais rencontré cette immunité naturelle. En vue d'assurer la continuité de notre souche nous avons donc dû la rechercher sur le dernier cobaye survivant, en l'occurrence le cobaye (R. 610) du 65^e passage, en inoculant le broyat de son cerveau à trois animaux neufs : grâce à l'infection cérébrale résiduelle, nous avons pu l'obtenir sans difficulté et il est à noter que la virulence de notre souche ainsi reprise, traduite par la mortalité des cobayes, était sensiblement comparable à celle observée précédemment pour la souche entretenue par inoculation de sang au cours des mêmes passages.

II. — Transmissibilité de la souche par l'ornithodore.

Cette étude a été réalisée au cours de ses divers passages avec des lots d'une trentaine de nymphes du 1^{er} et du 2^e stade de *O. erraticus*.

Le lot II a été nourri sur les cobayes représentant les 8^e et 12^e passages, le lot III sur celui du 32^e, le lot IV sur celui du 40^e, le lot VI sur celui du 46^e, le lot VII sur celui du 60^e et le lot VIII sur celui du 71^e.

(*) Suivant l'expression employée par A. SERGENT et RICHARD.

Ils furent conservés après le repas infectant pour les courtes durées à 20° C et à une humidité relative de 90 o/o ; pour les plus longues, après un séjour de quelques jours dans ces conditions, ils furent gorgés à température plus basse (+ 22° C) et remis à 28° C, la semaine seulement qui précédait leur repas de sang.

Le lot II, 24 jours après le dernier repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui s'infecta au bout de 5 jours ; conservé dans les conditions mentionnées ci-dessus, il fut renourri, 447 jours plus tard, en même temps que l'ensemble des lots sur cobaye qui s'infecta le 7^e jour (*souche secondaire S^{II}*).

Le lot III, 54 jours après le repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui s'infecta au bout de 8 jours ; conservé de même, il fut renourri 313 jours plus tard, en fin d'expérience, sur un cobaye qui s'infecta le 8^e jour (*souche secondaire S^{III}*).

Le lot IV, 28 jours après le repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui resta négatif, puis sur un second qui s'infecta au bout de 8 jours et enfin, 209 jours plus tard, sur un troisième qui s'infecta le 6^e jour (*souche secondaire S^{IV}*).

Le lot VI, 18 jours après le repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui s'infecta le 6^e jour (*souche secondaire S^{VI}*).

Le lot VII, 91 jours après le repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui s'infecta le 6^e jour (*souche secondaire S^{VII}*).

Le lot VIII, 28 jours après le repas infectant, fut nourri sur un cobaye qui s'infecta le 10^e jour (*souche secondaire S^{VIII}*).

La souche LANGERON a donc conservé son pouvoir d'adaptation pour l'ornithodore vecteur jusqu'au 71^e passage et les délais d'incubation de la spirochétose transmise ne sont pas modifiés par l'ordre des passages et la conservation plus ou moins longue chez la tique.

III. — Virulence des souches secondaires S^{II}, S^{III}, S^{IV}, S^{VI}, S^{VII}, S^{VIII}.

Cette étude a été poursuivie simultanément par passages en série sur des cobayes neufs provenant du même lot, toujours par inoculation sous-cutanée, en vue de voir s'il existait un rapport entre la virulence des spirochètes du passage ayant infecté le lot d'ornithodores et celle de la souche secondaire obtenue après leur repas de sang. Pour cette recherche, nous ne pouvons tenir compte que des premiers passages des souches secondaires, leur virulence évoluant par la suite pour son propre compte et susceptible de s'exalter ou s'atténuer, comme le faisaient remarquer MATHIS et DURIEUX (13) dans leur étude de l'atténuation de *Sp. crociduræ* par passage sur cerveau. Dans la pratique, nous n'avons donc suivi que le cobaye ayant servi à nourrir le lot de tiques et les

4 passages suivants, mais exceptionnellement 8 pour le lot VII et 10 pour le lot VIII. Les résultats furent les suivants :

a) *Souche secondaire II* issue du lot II infecté sur le 8^e et 12^e passage, cobayes morts en 8 et 12 jours. *Période de virulence marquée de la souche LANGERON.*

Cobaye ayant servi au repas, mort en 15 jours après 2 accès subintrants ;

Cobaye du 1^{er} passage, sacrifié après 44 jours, 2 accès subintrants, un récurrent ;

Cobaye du 2^e passage, sacrifié après 32 jours, 2 accès subintrants, un récurrent ;

Cobaye du 3^e passage, mort après 12 jours, après un accès ;

Cobaye du 4^e passage, sacrifié après 36 jours, 3 accès subintrants.

b) *Souche secondaire III* issue du lot III infecté sur le 32^e passage (cobaye mort après 13 jours, *période de virulence marquée de la souche*).

Cobaye ayant servi au repas du lot III sacrifié le 45^e jour ; 2 accès séparés par une rémission totale ;

Cobaye du 1^{er} passage, sacrifié après 34 jours, 2 accès subintrants séparés des premiers par une rémission totale ;

Cobaye du 2^e passage, mort en 11 jours, à la fin d'un 2^e accès subintrant ;

Des cobayes du 3^e passage, l'un mort en 9 jours à l'acmé du 1^{er} accès, l'autre sacrifié après 32 jours, après avoir présenté 2 accès subintrants ;

Cobaye du 4^e passage, sacrifié après 39 jours, 2 accès subintrants et 2 récurrents nets.

c) *Souche secondaire IV*, issue du lot IV infecté sur le 40^e passage (cobaye sacrifié après 44 jours, *période d'atténuation de la souche*).

Cobaye ayant servi au repas du lot IV, sacrifié le 46^e jour, 3 accès subintrants ;

Cobaye ayant servi au repas du lot IV, sacrifié le 46^e jour, 3 accès subintrants et un récurrent ;

Cobaye du 1^{er} passage, sacrifié le 43^e jour, 2 accès séparés par une rémission totale, 2 autres accès secondaires ;

Cobaye du 2^e passage, mort en 6 jours, à l'acmé du 1^{er} accès ;

Cobaye du 3^e passage, sacrifié le 15^e jour, 3 accès subintrants plus 1 accès secondaire ;

Cobaye du 4^e passage, mort en 6 jours à la fin du 1^{er} accès.

d) *Souche secondaire VI*, issue du lot VI infecté sur le 46^e passage (cobaye ayant survécu 38 jours, *période d'atténuation de la souche*).

Cobaye ayant servi au repas du lot VI, sacrifié après 41 jours, 2 accès subintrants et un récurrent ;

Cobaye du 1^{er} passage, 2 accès subintrants, mort le 13^e jour à la fin du second ;

Cobaye du 2^e passage, sacrifié le 35^e jour, 3 accès subintrants ;

Cobaye du 3^e passage, sacrifié le 40^e jour, 3 accès successifs séparés par une rémission totale et un récurrent ;

Cobaye du 4^e passage, mort le 36^e jour, après 3 accès subintrants et un récurrent.

e) *Souche secondaire VII*, issue du lot VII infecté sur le 60^e passage (cobaye mort le 13^e jour, cependant la souche était dans une *période de*

virulence plutôt atténuée, les 59^e et 61^e passages ayant survécu respectivement 52 et 41 jours).

Cobaye ayant servi au repas du lot VII, sacrifié le 40^e jour, 3 accès subintrants, mort le 21^e jour, à l'acmé du 3^e ;

Cobaye du 3^e passage, sacrifié le 38^e jour, 2 accès subintrants et un récurrent ;

Des cobayes du 4^e passage, l'un après 2 accès subintrants, mort le 15^e jour, à l'acmé du 2^e ; l'autre, le 15^e jour, également au cours d'un 2^e accès subintrant ;

Cobaye du 5^e passage, mort le 11^e jour, à la fin du 1^{er} accès ;

Cobaye du 6^e passage, mort le 11^e jour, à la fin du 1^{er} accès ;

Cobaye du 7^e passage, mort le 7^e jour, à l'acmé du 1^{er} accès ;

Cobaye du 8^e passage, mort le 4^e jour, au début du 1^{er} accès.

f) *Souche secondaire VIII*, issue du lot VIII infecté sur le 71^e passage (cobaye mort le 7^e jour en période de virulence nettement croissante de la souche).

Cobaye ayant servi au repas du lot VIII, 2 accès subintrants, mort le 26^e jour, à la fin du 2^e ;

Cobaye du 1^{er} passage, mort le 22^e jour, 3 accès dont les deux premiers subintrants ;

Cobaye du 2^e passage, mort le 5^e jour, à l'acmé d'un 1^{er} accès ;

Cobaye du 3^e passage, 2 accès subintrants, mort le 8^e jour, au début du 2^e ;

Cobaye du 4^e passage, 2 accès subintrants, mort le 12^e jour, à l'acmé du 2^e ;

Cobaye du 5^e passage, 2 accès subintrants, mort le 11^e jour, à la fin du 2^e ;

Cobaye du 6^e passage, mort le 5^e jour, au début du 1^{er} accès ;

Cobaye du 7^e passage, mort le 7^e jour, à l'acmé du 1^{er} accès ;

Cobaye du 8^e passage, a survécu après avoir présenté 3 accès nets ;

Des cobayes du 9^e passage, l'un mort le 4^e jour, au début du 1^{er} accès, le second mort le 6^e jour, au cours du 1^{er} accès, le troisième a survécu après 2 accès subintrants ;

Cobaye du 10^e passage, a survécu après 2 accès subintrants.

Les souches secondaires S^{II} (3 survies (*), 2 morts en 12 et 15 jours) et S^{III} (4 survies, 2 morts en 9 et 11 jours), bien que provenant d'ornithodores infectés par des spirochètes des 8, 12 et 32^e passages appartenant à une période de virulence marquée, sont donc sensiblement comparables aux souches IV (3 survies, 2 morts au 6^e jour), S^{VI} (4 survies, 1 mort au 13^e jour) et S^{VII} (3 survies, 7 morts au 4^e, 7^e, 11^e, 15^e et 21^e jour) issues d'ornithodores infectés par des spirochètes des 40^e et 46^e passages appartenant à une période de virulence atténuée. Il semble donc que l'évolution des spirochètes chez l'ornithodore aboutisse à un retour aux conditions de virulence voisines de celle où nous les rencontrons dans la nature.

La souche secondaire VIII (tout d'abord 10 morts, puis 3 survies

(*) Ayant survécu 1 mois à l'inoculation.

qui indiquent une atténuation finale), issue de tiques infectées sur le 71^e passage en période de virulence croissante, semble faire exception; il faut noter cependant que les premiers cobayes de passage sont morts en 26 et 22 jours et ont ainsi survécu plus longtemps que celui du 71^e passage et ceux qui l'encadrent, la virulence aurait déjà évolué vers un retour à la normale, aboutissant à une souche secondaire dont l'exaltation rapide aux passages suivants (2 à 8) est peut-être en rapport avec le peu de jours séparant le repas de sang infectant les ornithodores et celui devant assurer la transmission (38 jours).

En résumé, nous avons suivi une souche de *Sp. hispanica* isolée de l'*O. erraticus* et transmise en série par inoculation sous-cutanée de cobaye à cobaye pendant 2 ans, au cours de 75 passages.

Nous avons constaté que sa virulence, traduite par la mortalité des animaux, variait : d'abord très accusée du 1^{er} au 34^e passage, elle s'atténuait du 35^e au 65^e, puis réaugmentait jusqu'au 79^e. Cette variation, indépendante de la saison et des modifications dans les conditions physiques des animaux ou de leur alimentation qu'elle entraîne, n'était pas non plus en rapport avec le poids ou l'âge des animaux. Au cours de ces passages, nous avons observé un cas d'immunité naturelle du cobaye que nous rapprochons des deux signalés par ADLER et ASHBEL pour *Sp. persica* et par A. SERGENT et RICHARD pour *Sp. hispanica*.

A plusieurs reprises (8^e, 10^e, 32^e, 40^e, 46^e, 70^e, 71^e passages), nous avons constaté que cette souche conservait son aptitude à être transmise cycliquement par les ornithodores.

Les souches secondaires de spirochètes issues de ces transmissions, suivies à leur tour dans leurs premiers passages, se sont montrées d'une virulence comparable, bien que les lots d'ornithodores qui leur avaient donné naissance, se soient infectés sur la souche primitive au cours de périodes de virulence nettement différente; exception est faite toutefois pour la souche issue du lot de tiques nourri sur le 71^e passage, l'un des derniers, dont la virulence plus marquée est peut-être due à la courte durée de sa conservation chez l'ornithodore.

Institut Pasteur.

Laboratoire de Parasitologie, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) COLAS-BELCOUR (J.) et CHORINE (V.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1943, 217, p. 35-36.
- (2) CHORINE (V.) et COLAS-BELCOUR (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, 40, f. 9-10, p. 383-388.

- (3) TALICE (R. V.) et SURRAGO (N.). — *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1929, 7, f. 2, p. 133-139.
- (4) DUBOIS (A.) et PEARSON (Y.). — *C. R. S. Biol.*, 1939, 130, p. 1379-1381.
- (5) COLLIER. — *Deut. Med. Woch.*, 1925, 51, p. 137.
- (6) SERGENT (E.). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1945, 23, f. 4, p. 245-248.
- (7) SERGENT (A.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1938, 64, f. 3, p. 217-254.
- (8) BRUMPT (E.). — *Précis de Parasitologie*, 5^e édition, 1936, p. 130.
- (9) ASHBEL (R.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, 1949, 42, f. 4, p. 409-410.
- (10) DELPY (L.) et RAFYI (A.). — *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1939, 17, f. 1, p. 45-61.
- (11) ADLER (S.) et ASHBEL (R.). — *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1937, 31, f. 1, p. 89-104.
- (12) SERGENT (A.) et RICHARD (H.). — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1942, 20, f. 4, p. 298.
- (13) MATHIS (C.) et DURIEUX (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, 24, f. 2, p. 150-153.

A PROPOS DES NOUVEAUX TRAITEMENTS CONTRE L'AMIBIASÉ

Par J. CANET (*)

Les commentaires de M. M. RIOU concernant les nouveaux traitements de l'amibiase, récemment publiés dans ce *bulletin* (n° 3-4, mars-avril 1949) confirment pleinement nos propres idées sur l'utilisation pratique des alcaloïdes de l'*Holarrhena Floribunda*, telles que nous les avons exposées dans une note qui vient de paraître dans la *Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie* (J. CANET) : Essais sur le traitement de l'amibiase intestinale aiguë en Indochine par la conessine et par les extraits totaux de l'*Holarrhena Floribunda*. Incidents thérapeutiques) que nous résumerons ici succinctement :

Dans ce travail, nous avons rapporté les résultats obtenus dans notre service de l'Hôpital de Quanloi (Cochinchine) de juillet 1948 à mars 1949 sur 35 malades (33 Vietnamiens dont deux enfants de 6 à 8 ans et deux Européens) atteints d'amibiase aiguë de moyenne gravité : première crise connue ou récurrence avérée, avec 6 à 20 selles glaireuses sanguinolentes quotidiennes, présence d'amibes hématophages et parfois de kystes. Ces malades étaient divisés en trois groupes distincts :

(*) Séance du 12 octobre 1949.

- dans un premier groupe, dix malades ont reçu du chlorhydrate de conessine (Roquessine);
- dans un second groupe, dix autres malades ont reçu du bromhydrate de conessine (Roquessine);
- enfin un troisième groupe, comportant 15 malades, a été traité par des extraits totaux d'*Holarrhena Floribunda* (Holarrhène).

La posologie moyenne employée était la suivante :

a) pour la conessine (chlorhydrate ou bromhydrate) : 0 g. 50 soit 5 cachets de 0 g. 10 par jour, pendant 6 à 8 jours chez l'adulte (poids moyen 50 kg.) et 0 g. 20 (2 cachets) pendant 4 jours consécutifs, chez l'enfant, en deux ou trois fois dans la journée.

b) pour les extraits totaux : 0 g. 40 (soit 8 pilules) par jour en deux ou trois prises, pendant une semaine, chaque pilule étant dosée à 0 g. 052 d'extrait mou d'*Holarrhena Floribunda*.

Dans l'exposé des résultats il convient de distinguer d'une part l'efficacité proprement dite des nouveaux produits et d'autre part leur répercussion sur l'organisme.

I. — EFFICACITÉ DE LA CONESSINE ET DES EXTRAITS TOTAUX

Ces alcaloïdes, ainsi que l'ont bien vu tous les auteurs qui les ont expérimentés avant nous, sont d'une efficacité incontestable, au moins aussi marquée que celle de l'émétine injectable dans le traitement de la dysenterie aiguë :

a) avec la conessine : résultats très satisfaisants, sensiblement identiques pour le chlorhydrate et le bromhydrate. Sur 20 malades, en dehors d'un échec chez un enfant et de deux traitements interrompus, nous avons enregistré 17 guérisons cliniques, presque toutes en moins de quatre jours.

b) avec les extraits totaux : mêmes résultats excellents chez tous nos malades (15 cas), à savoir diminution du nombre des selles à partir du 2^e jour, apparition de selles pâteuses le plus souvent dès le 3^e (4 cas) ou le 4^e (8 cas), retour à des selles normales, comme aspect et comme nombre, presque toujours avant le 6^e jour, amibes et kystes disparaissant également dans la majorité des cas du 3^e au 4^e jour.

A la dose de 0 g. 40 par jour chez l'adulte, les extraits totaux nous semblent plus efficaces et surtout d'une action plus régulière que la conessine ;

En outre, extraits totaux et conessine ont également une action très nette sur les trichomonas ; par contre ils n'en ont aucune sur

les schizontes et les gamétocytes des différentes variétés d'hématozoaires du paludisme, ni sur les ascaris, ankylostomes, anguillules, giardias et tricoéphales.

II. — INCIDENTS THÉRAPEUTIQUES

Si tous les expérimentateurs sont d'accord sur l'efficacité de la conessine, la plupart reconnaissent également la haute proportion d'incidents thérapeutiques qu'elle provoque : c'est ainsi que 84 o/o des maladies traités par G. LAVIER, R. CROSNIER et F. MERLE ont présenté des troubles variés en cours de traitement. Mais jusqu'ici ces troubles ont été presque constamment décrits comme bénins, passagers, cédant aux barbituriques, sans conséquences lointaines et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

Or, à ce double point de vue, fréquence et gravité des incidents thérapeutiques, nos constatations diffèrent notablement des précédentes. En effet, il ressort de nos essais indochinois, que si la conessine est assez souvent relativement bien tolérée, elle peut entraîner parfois des symptômes d'une telle gravité qu'il nous paraît indispensable d'y insister : aussi bien est-ce dans ce but que nous avons envisagé la publication de la note dont nous donnons ici le résumé.

Parmi nos malades vietnamiens, ouvriers agricoles passablement frustes, 20 o/o ont présenté des troubles sérieux, lesquels, dans la moitié des cas, étaient même très alarmants ; nous avons décrit en détail dans ce domaine deux cas particulièrement graves, l'un survenu chez un adulte européen, l'autre chez une femme annamite de 31 ans. Chez ces deux malades les symptômes déclanchés du 2^e au 3^e jour par la conessine, malgré le gardénal, ont revêtu un aspect dramatique (troubles du caractère, angoisse, agitation, insomnie, rêves très pénibles, excitation génitale, tremblements, sensation de mort imminente, idées de persécution, bouffées délirantes, tics durables, confusion mentale, etc...) et ont nécessité d'une façon impérative la suspension du traitement.

L'étude de ces deux cas nous a montré en outre que :

— le gardénal *per os* est insuffisant pour juguler le syndrome neuro-psychique provoqué par la conessine, lorsqu'il affecte une allure tant soit peu sérieuse.

— les troubles dus à ce produit, en dépit du traitement adjuvant, peuvent être durables et se prolonger pendant plusieurs semaines, voire pendant plusieurs mois, avec séquelles neuro-musculaires persistantes, c'est-à-dire, en définitive, comporter pour le patient, en lui interdisant tout travail, des conséquences graves d'ordre

individuel et social, absolument hors de proportion avec la bénignité relative de l'affection initiale.

A cet égard, le cas de notre malade vietnamienne est particulièrement démonstratif : l'absorption de 1 g. 20 de conessine en trois jours, a entraîné, chez cette femme, atteinte primitivement d'une amibiase intestinale banale, l'apparition d'un véritable état démentiel pendant plus de deux mois, qui nous a fait envisager un moment une hospitalisation dans un asile psychiatrique ; en outre 5 mois après l'arrêt du traitement elle offrait encore des séquelles nerveuses indubitablement liées à celui-ci. Ces troubles ne sont pas imputables à la toxicité proprement dite de l'alcaloïde, qui nous paraît faible puisqu'un nombre important d'individus supportent fort bien des doses supérieures à celles qui déterminent électivement des accidents graves chez certains autres malades prédisposés, nerveux ou plus évolués, possédant un système neuro-végétatif instable ou particulièrement sensible, ce qui est courant chez les vieux coloniaux (amibiase chronique, paludéens, femmes atteintes de troubles endocriniens, etc...).

Enfin chez un autre malade traité plus récemment, la conessine dut également être supprimée sans discussion possible, le sujet, un Européen, ayant présenté, en plus des signes cliniques auxquels nous venons de faire allusion, une nette tendance à l'auto-destruction : ce dernier danger a d'ailleurs été observé à plusieurs reprises par des praticiens saïgonnais.

De tels faits sont loin d'être exceptionnels avec le chlorhydrate ou le bromhydrate de conessine, encore que ce dernier semble être un peu moins nocif. Il est par contre incontestable que les incidents sont très nettement moins fréquents et moins graves avec les extraits totaux (Holarrhène) ce qui est peut être simplement dû au fait que ces derniers contiennent une dose relativement faible de conessine pure puisque la posologie quotidienne des extraits totaux ne dépasse pas 0 g. 40 au maximum (8 pilules) de telle sorte que le malade n'absorbe ainsi que 0 g. 24 de conessine au lieu de 0 g. 50, dose journalière moyenne de ce dernier produit lorsqu'on le prescrit sous forme de chlorhydrate ou de bromhydrate. Il serait d'ailleurs fort intéressant à notre avis de connaître les propriétés pharmacodynamiques des alcaloïdes, autres que la conessine contenus dans ces extraits, tels que holarrhène, kurchicine, isococonessine, conessidine, etc.

Depuis la rédaction de la note que nous venons de publier, de nouveaux essais encore inédits nous ont permis, en portant à 34 le nombre des cas traités par la conessine (chlorhydrate ou bromhydrate) et à 38 ceux traités par les extraits totaux (en tout 72 malades : 66 Vietnamiens et 6 Européens) de préciser les points

suivants sur lesquels nous sommes dans l'ensemble également d'accord avec M. M. Rieu.

1° En ce qui concerne la fréquence comparative des incidents thérapeutiques dus à la conessine et aux extraits totaux, nous estimons jusqu'à nouvel ordre que, au moins chez les sujets vietnamiens et pour des doses habituellement conseillées :

a) *Avec la conessine* : 60 o/o des malades supportent bien ce médicament, 18 à 20 o/o présentent des troubles notables, mais relativement bénins et 20 à 22 o/o des accidents sérieux ou graves parmi lesquels 10 o/o nécessitent catégoriquement l'arrêt du traitement en dépit d'une thérapeutique adjuvante par le gardénal.

b) *Avec les extraits totaux* : au maximum 20 o/o d'incidents dont 8 à 10 o/o relativement sérieux et 2 à 3 o/o seulement nécessitant vraiment la suspension du médicament.

2° En ce qui concerne la qualité des incidents observés on peut distinguer parmi eux assez facilement :

a) *Des incidents précoces*, survenant au cours des deux premiers jours, qui semblent traduire un conflit entre le médicament et le parasite, ce qui n'est peut-être pas sans analogie avec ce que l'on remarque dans le même ordre d'idée chez les porteurs de microfilaires — et chez eux seulement — traités par l'Hétrazan ; asthénie, céphalée, douleurs abdominales, ballonnement intestinal, pesanteur gastrique, diarrhée légère, tachycardie, etc.

b) *Des incidents plus tardifs* et aussi plus graves, qui apparaissent en général à partir du 3^e jour (après ingestion de 1 g. à 1 g. 50 de conessine) : sécheresse des muqueuses, état saburral des voies digestives, tremblements du type parkinsonien, mydriase avec parésie de l'accommodation (très marqué à partir de la 48^e heure dans un cas d'auto-observation) et surtout insomnie et excitation psychique, onirisme intense à tendance érotique, manifestations qui peuvent prendre, comme nous l'avons vu, une allure très impressionnante et revêtir l'aspect d'un véritable délire, avec hallucinations, excitation, syndrome démentiel, dédoublement de la personnalité, tendance au suicide, etc.

Ces troubles nous paraissent manifester une libération de l'action orthosympaticomimétique. Il convient d'ailleurs de signaler après M. M. Rieu que, chez certains sujets, les extraits totaux à dose modérée (3 à 5 pilules par jour) provoquent au contraire, probablement en stimulant l'orthosympathique, une réaction favorable : un de nos malades européen a présenté un cas particulièrement démonstratif à cet égard ; 5 pilules quotidiennes d'holarrhène ont déterminé chez lui, avec une légère excitation cérébrale, une lucidité intellectuelle et une augmentation de la puissance de travail analogues à celles obtenues avec des doses modestes de sulfate de phényl-amino-propane.

Par ailleurs, si nous n'avons pas jusqu'ici l'expérience des traitements répétés par la conessine, par contre, dans 2 cas, des cures d'extraits totaux à doses modérées (4 à 6 pilules par jour pendant 6 à 7 jours) renouvelées à 10 ou 15 jours d'intervalle nous ont paru fort bien supportées, les troubles observés, d'ailleurs relativement bénins, semblant même s'amender progressivement au cours de la 2^e et de la 3^e cure.

3° La fréquence et la gravité des incidents thérapeutiques dus à la conessine nous ont incité à utiliser de préférence les extraits totaux, au moins aussi efficaces et nettement moins dangereux. En outre, les doses généralement préconisées jusqu'ici pour ces derniers nous sont apparues peu à peu comme sensiblement *trop élevées* : nous prescrivons actuellement pour un adulte 5 à 6 pilules d'holarrhène par jour pendant 6 à 8 jours, ou encore, ainsi que le suggère M. M. Riou, une cure à dose progressive : 3 pilules le premier jour, 4 le second, 5 ou 6 les 3 ou 6 jours suivants, en tout 32 à 45 pilules en une semaine pour un asiatique de 50 kg. Dans ces conditions, les résultats sont satisfaisants et les incidents réduits dans une large mesure. De même, dans les cas plus rares où nous avons encore recours à la conessine (traitement d'attaque de certaines formes aiguës) nous réduisons le plus souvent les doses habituelles à 0 g. 40 ou même 0 g. 30 par jour (2 g. 50 à 4 g. au total pour une série complète).

En définitive il est hors de question pour nous de dénigrer systématiquement ce mode de traitement, bien au contraire puisque, si nous évitons en général de prescrire la conessine nous utilisons néanmoins depuis 10 mois, d'une façon courante, les extraits totaux d'*Holarrhena floribunda* dans notre pratique hospitalière indochinoise. Nous avons cru seulement opportun, dans le même esprit que M. M. Riou, d'attirer l'attention des praticiens de l'Union Française sur la gravité possible des incidents relevant de cette thérapeutique et de leurs répercussions individuelles ou sociales, incidents qu'il convient de ne pas sous-estimer ainsi qu'on semble l'avoir trop souvent fait jusqu'ici.

En résumé, nous estimons qu'on peut concevoir actuellement l'emploi de ces produits de la façon suivante :

1° Utiliser de préférence, pour les cas courants, les extraits totaux au lieu de la conessine et de toute façon à des doses moins élevées que celles préconisées primitivement.

2° Ne pas considérer, loin de là, l'émétine comme un médicament périmé : elle conserve la première place dans le traitement des dysenteries graves, aiguës ou chroniques (seule ou associée avec les sulfamides et la pénicilline). D'autre part, comme nous l'ont montré quelques essais récents, l'association émetine injectable-holarrhène semble offrir de réels avantages ; l'avenir nous dira dans quelle mesure cette thérapeutique double est à retenir. Mais nous ne croyons pas que les nouveaux alcaloïdes constituent une médication définitivement stérilisante : nous commençons à observer en effet quelques rechutes chez nos premiers malades traités au début de l'année.

3° Prendre des précautions spéciales pour tout traitement par les extraits totaux, et, à plus forte raison, par la conessine, entre autres : — nécessité d'un examen médical approfondi de chaque malade (dystonie neuro-végétative, éthylysme, etc...) avant et après la cure

(conséquences sociales pour certains sujets : chauffeurs, aviateurs, etc.) ; — nécessité de réserver cette thérapeutique en milieu hospitalier ou à des sujets soumis à un contrôle médical rigoureux et, surtout dans les pays tropicaux, de ne pas confier ces alcaloïdes à des infirmiers plus ou moins compétents ;

— enfin, apporter le plus grand soin à mettre au point une *thérapeutique palliative* : à ce sujet, nous avons vu que le gardénal, même à haute dose, est souvent insuffisant ; il semble par contre, qu'on puisse attendre beaucoup des *anti-histaminiques de synthèse* pour remédier aux troubles dus à la conessine. Notre expérience est encore insuffisante à cet égard, mais nous ne saurions passer sous silence 3 essais récents, à l'aide du 3277 R. P. (Phénergan) qui se sont traduits par 3 succès : dans 2 cas, des troubles déclanchés d'une part par la conessine, d'autre part par les extraits totaux, ont été jugulés par deux comprimés de phénergan par jour et dans un autre cas, chez un malade ayant déjà présenté des troubles sérieux après un premier traitement par le chlorhydrate de conessine, une 2^e cure de ce dernier produit fut parfaitement supportée quand le sujet ingéra 0 g. 075 (3 comprimés) puis 0 g. 050 (2 comprimés) par jour de phénergan. Les anti-histaminiques de synthèse semblent donc bien capables dans la plupart des cas, non seulement de juguler le syndrome réactionnel habituel mais encore de prévenir celui-ci, ce qui ne veut certes pas dire que les individus traités par la conessine puissent être laissés sans surveillance ; les précautions préconisées plus haut restent entièrement valables, mais cette thérapeutique adjuvante permet d'envisager avec plus d'optimisme l'avenir des nouveaux produits anti-amibiens qui, en définitive, pour être efficaces, n'en restent pas moins des produits délicats à manier.

Discussion.

M. L.-R. MONTEL. — Il résulte en définitive des faits exposés que l'*Hotarrhena floribunda* est peu toxique aux doses moyennes, que la posologie de la conessine doit être considérablement diminuée 0,20 à 0,30 par jour maximum si l'on veut éviter les accidents, que ces accidents sont très atténués par les antihistaminiques de synthèse (Phenergan) et enfin que l'émétine conserve ses positions acquises.

Je me permettrai de signaler à nos collègues deux communications récentes sur les accidents de la conessine : 1^o Psychose grave au cours du traitement d'une amibiase chronique par la conessine, PAGES, M. JANBON, L. BERTRAND et J. SALVANG ; 2^o Réactions psychomotrices à l'administration de la conessine dans l'amibiase chronique, M. JANBON et R. LOUBATIÈRES (Soc. des Sc. Méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, 10 juin 1940).

M. PLOYÉ. — Les incidents psycho-moteurs observés parfois chez des prédisposés au cours du traitement par la conessine sont plus rares avec le bromhydrate qu'avec le chlorhydrate.

D'autre part il ne semble pas douteux que la posologie établie au début par les médecins de Dakar soit trop élevée. Il convient donc de tâter la susceptibilité du malade en prescrivant d'abord des doses moindres (doses pour enfants par exemple).

Enfin les antihistaminiques tels que le phénergan ont permis aux médecins de l'Hôpital Grall à Saïgon (Dr PORTE) de supprimer pratiquement toute manifestation fâcheuse d'excitation cérébrale. Les tremblements eux-mêmes peuvent être amendés par les médicaments antiparkinsoniens à action di-encéphalique.

Dans ces conditions et l'expérience aidant, la conessine constitue une arme très efficace et non dangereuse à opposer à l'amibiase surtout lorsqu'il y a lieu de redouter la toxicité de l'émétine ou que celle-ci reste inopérante.

Cette médication est parfaitement applicable aux enfants qui du reste la supportent beaucoup mieux que les adultes ainsi que l'a constaté M. MERLE dans une douzaine de cas traités par lui à Brazzaville.

M. RIOU. — Je suis reconnaissant à M. CANET d'apporter un nombre important d'observations qui lui ont permis d'aboutir à des conclusions qui confirment celles que j'avais formulées à la séance de novembre 1948 de notre Société.

J'ai, moi aussi, continué l'expérimentation des extraits totaux d'*Holarrhena floribunda*, ainsi que de la conessine administrée à doses moins élevées que celles qui ont été préconisées jusqu'à maintenant. J'estime que la dose totale administrée a plus d'importance que la dose quotidienne et que le traitement doit être conduit par cures suffisamment prolongées et fréquemment répétées.

Avec cette technique, je n'ai constaté que des incidents minimes que j'avais déjà signalés l'an dernier. Mais je n'en observe pour ainsi dire plus depuis que je fais prendre en même temps aux malades des antihistaminiques de synthèse du type Phénergan, à la dose de 25 à 75 mg. par jour, à prendre surtout au repas du soir. On supprime ainsi les inconvénients les plus désagréables du traitement par la conessine ou par les extraits totaux de l'*Holarrhena floribunda*.

J'ai suggéré, au début de l'année, l'intérêt de cette association thérapeutique à notre collègue R. CROSNIER qui en a fait mention dans une communication présentée avec ses collaborateurs à la séance du 18 mai 1949 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en me citant fort courtoisement. Dans un article du *Paris Médical* du 25 juin 1949, il insiste à nouveau sur l'intérêt de cette

association qui tend à se généraliser, et je vois avec satisfaction que M. CANET utilise également cette technique avec profit.

Dans le deuxième numéro de juin 1949 de la *Gazette Médicale de France*, j'ai fait paraître mes premières constatations concernant l'emploi conjugué des extraits totaux d'*Holarrhena floribunda* ou de conessine et des antihistaminiques type Phénergan.

J'ai aussi utilisé avec avantage la calcithérapie par voie veineuse, ainsi que l'avait préconisée R. CROSNIER. Je prescris aussi les vitamines C et D², cette dernière à hautes doses.

L'administration de vitamine D² m'a paru en effet particulièrement utile, car les amibiens chroniques présentent fréquemment des troubles d'absorption intestinale du calcium ; mais nous en arrivons ainsi au traitement du terrain qui, tout en étant extrêmement important, déborde le cadre de la thérapeutique amœbicide que nous envisageons ici.

En attendant un nouvel exposé des observations que j'ai faites et que je me propose de présenter bientôt, je tiens à préciser à nouveau mes préférences pour l'emploi des extraits totaux d'*Holarrhena floribunda* que je considère comme beaucoup plus maniables que la conessine, ils sont mieux tolérés et ont continué à me donner des résultats thérapeutiques extrêmement satisfaisants depuis un an et demi.

SUR L'EMPLOI DU PARA-(2-4-DIAMINO-3-TRIAZYNIL-6)
ARSINO-OXYDE PAR LA VOIE INTRAVEINEUSE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE

Deuxième note : Produit employé à la dose de 1 mg. 5/kg.

Par J. CECALDI, H. ARNOULT, A. PELLISSIER (*)

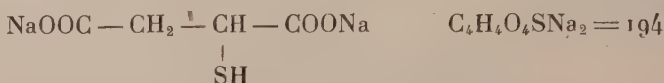
Poursuivant nos essais de traitement nous avons employé le 3.177 RP à la dose journalière de 1 mg. 5/kg. utilisant pour cela sa solution à 2,5/100 dans le propylène-glycol, livrée en ampoules de 3 cm³ qui contiennent ainsi 75 mg., soit la quantité nécessaire pour une injection chez un malade pesant 50 kg.

Nos malades ont reçu le produit par voie intraveineuse en 2 séries d'une semaine chacune séparées par un intervalle d'un mois. Le contrôle de fin de cure s'est fait de 10 à 15 jours après la seconde série.

(*) Séance du 6 juillet 1949.

Pour les besoins de l'expérimentation, les contrôles sanguins ont été relativement nombreux dans l'intervalle séparant les deux séries; nous avons même procédé pendant ce temps, dans chaque cas, à une ponction lombaire de contrôle 15 jours après la fin de la première série.

Nous nous sommes aidés enfin du 3.606 RP (**) soit pour réduire les accidents toxiques découlant du traitement soit pour prévenir ceux-ci et le continuer. Ce produit ou thiomalate disodique répond à la formule suivante :



il est présenté en ampoules de 2 cm³ d'une solution aqueuse à 50 o/o additionnée de 5 o/o de novocaïne (boîtes de 10 ampoules) et chaque ampoule renferme 1 g. de thiomalate disodique et 0 g. 10 de novocaïne.

Nous avons injecté 3 ampoules par jour, une toutes les 5 heures par voie intraveineuse, chaque ampoule étant diluée au préalable dans 9 cm³ d'eau physiologique.

Dix malades au total tous atteints de méningo-encéphalite ont été traités de la sorte et le plus ancien est maintenant suivi depuis 3 mois seulement. Nos résultats ne sont ainsi que des « résultats immédiats » et nous ne saurions présager du devenir de nos malades ni des résultats dans le temps qui seuls devront être retenus.

Dans de telles conditions il nous a paru utile néanmoins de rapporter nos observations en les résumant et les faisons suivre de quelques commentaires sur la tolérance du produit et son activité.

Obs. 1. — Kous... F. 4.978, H. 26 ans, 46 kg. 850 du 2-12-1948.

Au dépistage (1) : Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 70-0,40-OT.

1^{re} série du 8-12-48 au 15-12-48 : 2 cm³ 80 du produit par jour pour un poids de 46 kg. 500.

8-12-48 (avant traitement) : urines : albumine = néant.

Examens : 16-12-48 : 3/C = OT, G = O.

27-12-48 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 20-0,35-OT.

Benjoin : 002.222.222.210.000.0.

7-1-49 : 3/C = OT, G = O Gl = OT, puis du 7-1 au 12-1-49, GE = OT.

15-1-49 : 3/C = OT, G = O.

(**) Ce produit préparé par les laboratoires Rhône-Poulenc a été mis également à notre disposition par le docteur DE MARQUEISSAC du Service des Recherches thérapeutiques de « Specia » auquel nous exprimons notre vive gratitude.

(1) Gl : suc ganglionnaire, Sg : sang, 3/C : triple centrifugation, G : réaction de GATÉ, Pst. : ponction sternale, L. C.-R. : liquide céphalo-rachidien.

Urines : 0,25 o/oo d'albumine, culot = débris épithéliaux, leucocytes et cristaux d'oxalate de chaux.

2^e série du 16-1-49 au 22-1-49 : le poids a passé à 48 kg. 500 et le malade reçoit chaque jour 2 cm³ 90 du produit.

Examens : 18-1-49 : urines (3^e jour du traitement, 2^e série).

Albumine = 0,15 o/oo ; culot = mêmes constatations.

23-1-49 : urines : albumine = 0,10 o/oo.

31-1-49 : urines : albumine = traces.

3-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 19-0,22-OT.

Benjoin : 002.212.210.000.000.0 légèrement mais favorablement modifié.

9-2-49 : 3/C = OT, G = O.

25-3-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 11-0,22-OT.

Benjoin : 002.102.210.000.000.0.

OBS. 2. — N'KOUK... AUG... F. 4.982, H. 32 ans, Bacongo, dépistage le 10-12-48, 67 kg. 100, Gl = OT, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 250-0,65 — + T.

Benjoin : 222.222.222.000.000.0.

Hébétude, adynamie, se déplace difficilement et doit être soutenu.

1^{re} série du 14-12 au 20-12-48 : 4 cm³ du produit sont injectés chaque jour.

Examens : 15-12-48 : urines : albumine = 0.

27-12-48 : 3/C = OT, G = O.

28 au 31-12 : GE = OT.

31-12-48 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 33-0,45-OT.

Benjoin : 112.222.222.100.000.0 non modifié.

7-1-49 : 3/C = OT puis du 11 au 15-1-49, GE = OT.

19-1-49 : urines : albumine = 0 ; culot = cellules épithéliales, leucocytes.

2^e série du 20 au 26-1-48 : le poids oscille entre 67 kg. 200 et 68 kg. 140 et il est injecté de 4 cm³ à 4 cm³ 09 du produit par jour.

Le 22-1-49 : diarrhée à 2 reprises au cours de la nuit.

Examens : 24-1-49 : urines : albumine = 0 ; culot sans changement.

31-1-49 : 3/C = OT, G = O.

7-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,38-OT. État général nettement amélioré.

2-4-49 : 3/C = OT, G = O.

11-4-49 : 3/C = OT, L. C.-R. = 4-0,40-OT.

Benjoin : 012.112.211.000.000.0 légèrement mais favorablement modifié.

N'KOUK... AUG... F. 4.982.

N'KOUK est revenu dans l'intervalle se plaignant de fatigue et de somnolence. L'asthénie est manifeste et son contrôle donne le résultat suivant :

24-6-49 : poids 67 kg. 200, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 159-0,40 — + T.

Benjoin : 122.212.222.222.000.0.

L'évolution est ainsi observée 4 mois et 17 jours après le 1^{er} contrôle et il s'avère que chez lui le produit a été inopérant vis-à-vis du trypanosome décelé à nouveau dans le L. C.-R.

Ce cas est donc à porter au passif de la médication.

Bull. Soc. Path. Ex., nos 9-10, 1949.

OBS. 3. — SERG... GOMB... F. 4.992, H. 28 ans, est un ancien trypanosomé de la subdivision d'Ewo dont on ne connaît pas le traitement suivi antérieurement. Il est vu à l'Institut Pasteur pour la 1^{re} fois le 15-12-48.

Examens : 45 kg. 540, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 87-0,26-OT.

Benjoin : 012.212.221.000.000.0.

Urines : albumine = faibles traces ; culot = néant.

1^{re} série du 31-12-48 au 6-1-49 : le poids varie entre 45 kg. 150 et 49 kg. 300 et il est injecté chaque jour de 2 cm³ 70 à 2 cm³ 96 du produit.

Examens : 3-1-49 : urines (en cours de traitement) = 0 albumine.

7-1-49 (fin de série) : urines = traces d'albumine ; culot = débris épithéliaux et rares cristaux d'oxalate de chaux.

11-1-49 : urines : albumine = traces ; culot = mêmes constatations.

7 au 13-1-49 : GE = OT.

15-1-49 : 3/C = OT, G = O.

Urines (8 jours après fin de la série) = 0 albumine ; culot = leucocytes et débris épithéliaux.

18-1-49 : 48 kg. 130, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 43-0,24.

Benjoin : 002.200.010.000.000.0 favorablement modifié.

25 à 31-1-49 et 1 et 8-2-49 : 3/C = OT, GE = OT, G = O.

7-2-49 (avant seconde série) : urines : albumine = traces ; culot = très nombreux cristaux de phosphate tricalcique et d'oxalate de chaux.

2^e série du 8-2 au 14-2-49 : 14-2 (fin de série) : urines : albumine = 0,10 0/00 ; culot = cristaux de phosphate tricalcique, et d'oxalate de chaux, quelques cellules épithéliales et leucocytes.

15-2-49 : 3/C = OT, G = O, Pst. = OT.

25-2-49 : urines : albumine = 0 ; culot = néant, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 9-0,35-OT.

Benjoin : 012.102.220.000.000.0 stationnaire.

OBS. 4. — BAL... OK... F. 4.995, H. 40 ans, dépistage le 24-12-48, poids 48 kg. 100, état général médiocre, troubles de la marche, Gl = OT, 3/C = OT, G = O, Pst. = OT, L. C.-R. = 181-0,70 — + T.

Benjoin : 122.222 222.200.000.0.

Urines avant traitement (27-12-48) = 0 albumine ; culot = assez nombreux leucocytes ; quelques cellules épithéliales.

1^{re} série du 29-12-48 au 4-1-49 : le poids se maintient à 48 kg. 100 et il est injecté 2 cm³ 88 du produit chaque jour sans incident. La sensation de chaleur éprouvée au moment de l'injection est très prononcée au niveau du cou et de la face.

Examens : 31-12-48 (3^e jour du traitement) : urines : albumine : 0 g. 60 0/00. Culot : nombreux leucocytes, rares cylindres purulents des cellules épithéliales, quelques cristaux d'oxalate de chaux.

3-1-49 (6^e jour du traitement) : urines : albumines = 0,25 0/00.

5-1-49 : Gl = OT, 3/C = OT.

7-1-49 (3^e jour après la fin du traitement) : urines : albumine = 0,10 0/00.

Culot = leucocytes et débris épithéliaux.

14-1-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 37-0,50-OT.

Benjoin : 122.222.222.200.000.0 non modifié.

15-1-49 (11 jours après la cessation de la médication) : urines : albumine = 0,20 0/00.

Culot = sans changement.

26-1-49 : albumine = traces.

Culot = quelques leucocytes et cellules épithéliales.

31-1-49 : 3/C = OT, G = O.

31-1 et 7-2-49 : albumine = 0, culot = flore microbienne variée.

8-2-49 : 49 kg. 600, 3/C = OT.

2^e série du 8-2 au 14-2-49 : il est injecté de 2 cm³ 94 à 3 cm³ du produit chaque jour : la médication est bien supportée.

Examens : 14-2-49 (dernier jour du traitement) : urines : albumine = 0, 10 0/00.

15 et 16-2-49 : 3/C = OT, G = O, Pst. = OT.

24-2-49 (10 jours après le traitement) : urines : albumine = faibles traces.

Culot : quelques leucocytes et débris épithéliaux.

25-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,30-OT.

Benjoin : 012-222.222.222.100.000.0 sans changement.

30-5-49 : 58 kg. 400, excellent état général, 3/C = OT, G = O, Pst. = OT, L. C.-R. = 1-0,30 OT.

Benjoin : 012.112.221.000.000.0 favorablement modifié.

Délais d'observation : 3 mois.

OBS. 5. — LOUT... BAT... F. 5.004, F. 45 ans, 37 kg. 600, dépistage le 29-12-48, Gl = OT, Sg = OT, L. C.-R. = 157-0,55 — + T.

31-12-48 : urines = traces d'albumine ; culot = pus peu abondant, des cellules épithéliales.

1^{re} série du 1-1 au 7-1-49 : le poids de la malade oscille entre 37 kg. 600 et 35 kg. 800 et elle reçoit de 2 cm³ 28 à 2 cm³ 15 du produit.

Examens : 3-1-49 : urines : albumine = 0, 10 0/00.

Culot = nombreux cristaux d'oxalate de chaux, quelques cellules épithéliales et leucocytes.

La malade présente des accidents toxiques à la fin de cette cure et doit être admise au Camp de Ségrégation de la maladie du sommeil.

Un traitement au 3.606 RP est institué : 2 ampoules du produit sont injectées le 9-1-49, une le 10, deux le 11, une les 12 et 13 et deux le 14. A cette date, les tremblements ont diminué et le mieux est net, les urines présentent seulement des traces d'albumine mais on note dans le culot la présence de cellules épithéliales, de phosphates tricalciques, de très rares hématies, et de cylindres granuleux.

Les examens se poursuivent de la façon suivante :

8 au 13-1-49 : GE = O.

18-1-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 15-0,45-OT.

Benjoin : 022.222.222.100.000.0.

19-1-49 : urines = traces d'albumine et culot, mêmes constatations que précédemment.

25 et 31-1 puis 8-2-49 : 3/C = OT, G = O.

2^e série du 8-2 au 15-2-48 : accidents toxiques réapparaissent dès la 3^e injection et le traitement se poursuit avec l'adjonction de 3.606 RP. Il est ainsi injecté 3 ampoules de ce produit les 11 et 12-2-49 à 8 h. 45', 15 et 20 heures, le traitement par 3.177 RP se faisant à 9 heures.

Le 13-2-49 pas de 3.177 RP, mais 3 ampoules de 3.606 RP aux mêmes heures que la veille. Les 14 et 15-2 le 3.177 RP est repris avec 3 ampoules de 3.606 RP.

Le 16-2-49 fin de la série : les 3 ampoules de 3.606 sont continuées.

Examens : 15-2-49 : urines : albumine = 0 g. 20 0/00 ; culot = rien de particulier.

25-2-49 : 3/C = OT, G = O.

26-2-49 : urines : albumine = 0,15 0/00 ; culot = mêmes constatations.

28-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,40-OT.

4-3-49 : urines : albumine = traces, culot sans changement.

12-3-49 : urines : albumine = 0 ; culot sans changement.

Contrôles ultérieurs : 6-4-49 : Pst. = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,35-OT

Benjoin : 002.222.222.100.000.0 non modifié.

OBS. 6. — MAMP... HON... F. 5.006, F. 27 ans, Bangoungoulou, dépistage le 10-1-49.

Examens : 3/C = OT, G = O, Pst. = OT, L. C.-R. = 790-0,46 — + T.

Urines le 11-1-49 (avant traitement) : albumine = 0 ; culot nombreuses cellules épithéliales.

1^{re} série du 17-1 au 23-1-49 : poids entre 50 kg. 100 et 52 kg. 200, la quantité de produit varie ainsi de 3 cm³ à 3 cm³ 13.

Diarrhée à 4 reprises différentes dans la nuit du 22-1 au 23-1-49.

Urines le 23-1-49 : albumine = 0 g. 10 0/00.

Culot mêmes constatations au début.

Dans l'ensemble le traitement est parfaitement supporté.

Examens : 24-1-49 : 3/C = OT, G = O.

25 et 30-1-49 : GE = O.

1-2-49 : 3/C = OT, G = O, albumine : urines = traces.

2-2-49 : GE = OT, L. C.-R. = 41-0,40-OT.

Benjoin : 001.212.210.000.000.0.

7-2-49 : 3/C = OT, urines : albumine = 0.

Culot = flore microbienne absente.

14 et 22-2-49 : 52 kg., 3/C = OT, G = O.

25-2-49 : albumine urinaire = traces.

2^e série du 26-2 au 4-3-49 : bien supportée.

8-3-49 : 3/C = OT, G = O.

12-3-49 : albumine urinaire = 0.

14-3-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = — 8-0,30-OT.

Benjoin : 112.112.221.100.000.0.

25-4-49 : 53 kg. 600, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,24-OT.

Benjoin : 002.102-221.000.000.0 légèrement modifié.

OBS. 7. — MASS... GAM... F. 5.025, H. 27 ans, dépistage le 11-1-49 ; examen : poids 58 kg., Gl = OT, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 253-0,55 — + T.

Urines : 12-1 et 17-1-49 : albumine = 0, culot = rien à noter.

1^{re} série du 17-1 au 23-1-49 : le poids varie entre 57 et 58 kg. 800 et il est injecté de 3 cm³ 42 à 3 cm³ 53 de 3.177 RP. Le malade est au Camp de Ségrégation de la maladie du sommeil où la médication se poursuit sans incident ; son état général est bon.

23-1-49 : urines = 0 g. 30 0/00 d'albumine.

Culot = nombreux leucocytes ; assez nombreux cylindres granuleux et purulents.

Le 25-1-49 : érythème toxique ; le malade disparaît du Camp et est admis à l'hôpital le 26. Il meurt dans les 24 heures.

OBS. 8. — MP... J... F. 5.031, H. 26 ans, Batéké, dépistage le 13-1-49 : poids : 50 kg. 500, Gl = + T, Sg = OT, L. C.-R. = 18-0,38-OT.

Examen d'urines le 17-1-49 avant traitement : albumine = traces ; culot = débris épithéliaux ; rares leucocytes.

1^{re} série du 17-1-49 au 23-1-49 : le poids du malade varie entre 50 et 51 kg. 500 et il lui est injecté chaque jour de 3 à 3 cm³ og de 3.177 RP sans incident.

Urines : 19-1-49 : albumine = traces.

Culot = rares leucocytes.

1-2-49 : albumine = néant.

Examens : 24-1-49 : 3/C = OT, G = O, pas de ganglion.

25 et 30-1-49 : GE = OT.

1-2-49 : 3/C = OT, G = O.

2-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,30-OT.

Benjoin : 001.001.221.000.000.0.

9-2-49 : 3/C = OT, G = O.

21-2-49 : 51 kg. 600, 3/C = OT, G = O.

4-3-49 : avant la seconde série : albumine = néant.

2^e série du 4-3 au 10-3-49 : le poids varie entre 48 kg. 900 et 50 kg. 100 et il est injecté de 2 cm³ 95 à 3 cm³ sans incident.

Urines le 8-3-49 = traces d'albumine.

Examens : 15-3-49 : 3/C = OT, G = O, Pst. = OT.

21-3-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,50-OT.

Benjoin : 001.002.222.100.000.0.

29-4-49 : 49 kg. 700, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Benjoin : 000.001.210.000.000.0.

OBS. 9. — SALAB... GAB .. F. 5.037, H. 28 ans, Balali, dépistage le 19-1-49, poids 48 kg. 900, Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 195-0,35 — + T.

Examen urines avant traitement le 21-1-49 : albumine = 0 ; culot = dépôt de cristaux d'oxalate de chaux, débris épithéliaux.

1^{re} série du 22-1-49 au 29-1-49 : le poids variant de 46 kg. 400 à 49 kg. la quantité de produit injectée est de 2 cm³ 80 à 2 cm³ 94.

Le 24-1-49 diarrhée profuse à 7 h. 30' du matin.

Température 37°5, la médication n'est pas faite ce jour-là mais est reprise le lendemain 25 et se poursuit jusqu'au 29 sans incident.

Examens : 28-1-49 : urines : albumine = 0 g. 20 0/00 ; culot = très nombreux leucocytes, assez nombreux cylindres purulents, rares cylindres granuleux et hyalins.

31-1-49 : 3/C = OT, G = O, pas de ganglion.

2-2-49 : urines : albumine = 0 g. 20 0/00 ; culot sans changement.

2-2 au 6-2 : GE = OT.

8-2-49 : apparition de troubles toxiques qui cèdent au 3.606 RP administré de la façon suivante : 1 ampoule le 9-2 à 16 heures, 3 ampoules le 10-2-49 à 8 heures, 13 heures et 18 heures, 2 ampoules le 11 et 3 ampoules les 12 et 13-2-49.

Le mieux qui avait commencé le 9 au soir s'est accentué le 10 et les jours suivants.

15-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 32-0,45-OT.

Benjoin : 001.222.221.000.000.0.

25-2-49 : urines : albumine = 0.

2^e série du 8-3 au 14-3-49 : la veille 7-3 une ampoule de 3.606 est faite au malade dont le traitement est continué en intercalant chaque jour l'injection de 3.177 RP entre 2 injections de 3.606, le 3.177 RP est fait à 10 heures alors que le 3.606 RP se fait à 9 h. 30' et à 15 h. 30'.

Le poids étant de 45 kg. il est injecté 2 cm³ 70 de 3.177 RP sans incident et 2 ampoules de 3.606 RP sont encore faites le 15-3 alors que le traitement est terminé.

Le 10-3-49 : urines : albumine = traces ; culot = néant.

14-3-49 : urines : albumine = 0 g. 15 0/00.

Culot = quelques cellules épithéliales et leucocytes.

Examens : 16-3-49 : 3/C = OT, G = O, puis du 16 au 29-3-49 : GE = OT.

30-3-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,40-OT (sang).

Benjoin : 0002.222.221.100.000.0.

Du 1-4 au 13-4 puis du 21 au 29-4-49 : GE = OT.

3-5-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 6-0,30-OT.

Benjoin : 002.222.221.000.000.0 non modifié.

OBS. 10. — VOUL... LOP... F. 5.041, E. 12 ans, Bassoundi, dépistage le 19-1-49.

Poids : 32 kg. 800, Gl = OT, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 118-0,50 — + T.

Examen urines avant traitement 21-1-49 : albumine = néant.

Culot = assez nombreuses cellules épithéliales, rares leucocytes, quelques cristaux d'oxalate de chaux.

1^{re} série du 21-1-49 au 28-1-49 au cours de laquelle la malade reçoit de 1 cm³ 89 à 1 cm³ 42 de 3.177 RP pour un poids de 31 kg. 400 à 32 kg. ; aucun trouble n'est signalé.

Examens : urines : 28-1-49 : albumine = 0 g. 10 0/00, culot sans changement.

29-1-49 : 31 kg. 250, 3/C = OT, G = O, puis 29-1 au 3-2 : GE = OT.

7-2-49 : 3/C = OT.

Urines : albumine = faibles traces.

Culot = très nombreuses cellules épithéliales, *Micrococcus ureæ*.

9-2-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 13-0,45 OT.

Benjoin : 012.222.222.000.000.0.

11-2 au 14-2 : GE = OT, 19-2-49 : 3/C = OT, G = O.

25-2-49 : 29 kg. 700, 3/C = OT, urines : albumine = 0 ; culot = des cellules épithéliales.

2^e série du 2-3 au 8-3-49. — Poids varie de 29 kg. 900 à 31 kg. 430 et la quantité de produit injecté est de 1 cm³ 80 à 1 cm³ 90.

Examens : 10-3-49 : 3/C = OT, G = O, Pst. = OT.

19-3-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 8-0,30-OT.

Benjoin : 002.212.220.000.000.0.

4-5-49 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,35-OT.

Benjoin : 002.102.222.100.000.0.

COMMENTAIRES

a) *Tolérance du produit.* — Le 3.177 RP n'a donné lieu à aucune remarque particulière, à la dose de 1 mg. 5/kg. au moment de son administration par voie intraveineuse.

La sensation de chaleur qui accompagne quelquefois son injection déjà signalée avec des doses moindres a été retrouvée particulièrement accusée dans un cas (obs. 4).

De même il nous a fallu diluer le produit dans son volume d'eau physiologique pour éviter une sclérose gênante des veines. Il est à remarquer toutefois qu'à cette occasion le produit nous a donné (obs. 8) une suspension grumeleuse à grumeaux très fins ressemblant à de fins agglutinats. L'injection n'a pas été faite cette fois-là ; il s'agissait en effet de toute autre chose que le fin nuage que nous avons souvent rencontré en suspension dans les ampoules de 3 cm³ contenant la solution.

Le 3.177 RP a généralement déterminé une albuminurie urinaire qui s'est installée progressivement atteignant 0 g. 10 à 0 g. 20 0/00 et cédant avec l'arrêt du traitement, l'albumine disparaissant au plus tard 3 à 4 semaines après la fin de celui-ci.

L'un de nos malades (obs. 2) n'a jamais présenté d'albumine, chez deux autres (obs. 3 et 4) qui en avaient des traces avant le traitement le taux n'a pas dépassé 0 g. 10 0/00.

Cette albuminurie cédait une semaine après la fin de la 2^e cure dans le cas de l'observation 6 et 10 jours après dans celui de l'observation 2.

Chez le malade de l'observation 4, elle était de 0 g. 60 0/00 au 3^e jour de la 1^{re} série et disparaissait dans l'intervalle des 2 séries. Elle existait sous forme de traces seulement 11 jours après la cure complète.

Cette albuminurie urinaire relativement peu importante coexistait aussi dans quatre cas (obs. 4, 5, 7, 9) avec des cylindres granuleux et hyalins signant les lésions de néphrite aiguë.

Plus importants ont été les accidents toxiques généraux survenus chez trois de nos malades, déjà signalés dans leurs observations, mais qu'il est nécessaire de rapporter en détail.

Obs. 5. — LOUT... suit son traitement en qualité de malade « externe » et présente des vomissements à 3 reprises différentes le 4-1-49 à partir de 17 heures, le lendemain 5-1 état de fatigue sans plus, légère chute de poids.

La médication est terminée le 7-1-49. Dans la nuit qui suit, moins de 24 heures après la fin du traitement arsenical par conséquent, la malade est prise de tremblements généralisés qui vont d'abord en s'accroissant puis diminuent d'intensité vers le matin. Ces tremblements se réveillent à l'occasion de mouvements volontaires et la marche s'avère impossible. Ce sont des mouvements involontaires non coordonnés s'accompagnant d'attitudes tétaniformes au cours desquelles la malade raidit sa colonne vertébrale et tourne franchement la tête à droite.

Elle est alors admise au Camp de Ségrégation de la maladie du sommeil, l'état général est conservé, elle présente du prurit, un certain degré d'hébétéude, mais pas de température anormale, urée sanguine

0,18 o/o le 8-1-49. Nous rapportons ces troubles à l'intoxication arsenicale et un traitement par 3.606 RP est institué.

Les troubles cèdent et le détoxiquant employé en association avec le 3.177 RP permettra la poursuite du traitement dès qu'apparaîtront des accidents identiques au début de la seconde série.

Obs. 9. — SALAB... est très touché et on observe chez lui : fatigue, somnolence, légers tremblements, tics, mauvais état général. Il présente de la diarrhée dans la nuit qui suit la 2^e injection de 3.177 RP. Son état est stationnaire ; le traitement se poursuit sans autre incident et se termine le 29-1-49.

L'examen des urines du 28-1 révèle des lésions de néphrite aiguë. Les troubles s'installent le 8-2, 10 jours après la fin de la médication et l'intéressé présente des tremblements qui rappellent ceux observés chez la malade précédente. Ils sont moins prononcés mais ici l'état général est très touché.

Alors qu'il avait parlé d'abondance dans la matinée du 9 et s'était plaint de céphalée intense, le malade se tait à partir de 9 heures, l'hébété et la prostration sont prononcées.

Il est traité au 3.606 RP et les accidents régressent puis disparaissent. Associé au 3.177 RP dès la reprise de la 2^e série, ce produit permettra au traitement de se poursuivre sans incident.

Obs. 7. — Chez MASS... l'érythème toxique est noté le 25-1-49 c'est-à-dire 48 heures après la fin de la 2^e série et vient s'ajouter aux lésions de néphrite aiguë apparues le dernier jour du traitement. Mais ce malade quitte le Camp, il se soustrait à tout traitement et ne peut bénéficier en particulier de la médication détoxiquante qui a réussi aux malades précédents.

Le traitement par 3.177 RP à la dose de 1 mg. 5/kg. a donc déterminé des accidents toxiques chez 3 de nos malades sur les 10 traités.

Ainsi que nous venons de le voir il s'agit de troubles sévères ayant cédé fort heureusement au 3.606 RP et seul celui de nos malades qui ne s'est pas soumis à cette médication est mort dans des délais extrêmement rapides.

b) *Activité du produit.* — Nos 10 malades étaient tous atteints de méningo-encéphalite et présentaient des lésions importantes du névraxe. 7 d'entre eux avaient des trypanosomes dans leur L. C.-R. et l'un deux montrait aussi des parasites dans les ganglions (obs. 9). Chez les 3 autres, 2 étaient porteurs de trypanosomes dans les ganglions seulement et le troisième n'en décelait point.

Leurs résultats se trouvent condensés dans le tableau qui suit :

Les parasites des ganglions avaient disparu dans tous les cas en moins de 24 heures et ainsi qu'il est facile de s'en rendre compte par les examens complets pratiqués en cours de médication, à la fin de celle-ci et dans des délais variables mais réduits après le traitement ; les modifications favorables des lésions constatées au niveau du liquide n'ont cessé de s'affirmer.

Les mêmes heureux résultats s'observent d'ailleurs chez les

Malade	Avant traitement			Contrôle après la 1 ^{re} série de 3.177 Rp			Contrôle après cure complète				Contrôles ultérieurs dans des délais de 1 à 3 mois			
	GL	SG	L. C.-R.	GL	SG	L. C.-R.	GL	SG	Pst.	L. C.-R.	GL	SG	Pst.	L. C.-R.
Obs. 1	+ T	OT	70-0,40 OT	OT	OT	20-0,35-OT	OT	OT		19-0,22-OT	OT	OT	OT	11 0,22 OT
Obs. 2	OT	OT	250-0,65 - + T	OT	OT	33-0,35-OT	OT	OT		4-0,38 OT	OT	OT		4-0,40-OT
Obs. 3	OT	OT	87-0,26-OT	OT	OT	43-0,24 OT	OT	OT		9-0,35 OT	OT	OT		
Obs. 4	OT	OT	181-0,70 - + T	OT	OT	37-0,50-OT	OT	OT		4-0,30-OT	OT	OT	OT	1-0,30-OT
Obs. 5	OT	OT	157-0,55 - + T	OT	OT	15-0,42-OT	OT	OT		4-0,40-OT	OT	OT	OT	4-0,35-OT
Obs. 6	OT	OT	90-0,46 + T	OT	OT	41 0,40-OT	OT	OT		8-0,30-OT	OT	OT		4-0,24-OT
Obs. 7	OT	OT	253-0,55 + T			Décédé								
Obs. 8	+ T	OT	18-0,38-OT	OT	OT	5-0,30-OT	OT	OT		2-0,50-OT	OT	OT		1 0,22-OT
Obs. 9	+ T	OT	195-0,35 + T	OT	OT	32-0,45-OT	OT	OT		4-0,40-OT	OT	OT		6-0,30-OT
Obs. 10	OT	OT	118-0,50 + T	OT	OT	13-0,45-OT	OT	OT	OT	8-0,30-OT	OT	OT		4 0,35-OT

2 malades qui avaient présenté des accidents toxiques et pour lesquels l'emploi du 3.606 RP a permis une cure complète.

Les trypanosomes disparus du liquide céphalo-rachidien dès la fin de la 1^{re} série du traitement, dans tous les cas, n'ont plus été retrouvés dans la suite et l'action trypanocide du 3.177 RP se vérifie à cette dose, à ce niveau, dans les délais de notre observation.

CONCLUSIONS

Nous avons traité par le para-(2-4-diamino-3-triazynil-6) arsino-oxyde ou 3.177 RP à la dose de 1 mg. 5/kg. en deux séries de sept injections journalières séparées par un intervalle d'un mois, dix malades atteints de trypanosomiase à la période méningo-encéphalitique.

Ce produit a fait, dans l'immédiat, la preuve de son activité trypanocide à ce stade de l'affection, mais a déterminé, outre, une albuminurie urinaire légère qui a disparu avec l'arrêt de la médication, des troubles toxiques généraux, importants, chez trois de nos malades.

Ces troubles ont cédé et la médication s'est poursuivie chez deux de ces malades qui ont bénéficié d'un traitement détoxiquant au 3.606 RP; le troisième qui n'a pas reçu ce produit est décédé rapidement.

L'emploi du para-(2-4-diamino-3-triazynil-6) arsino-oxyde dont l'efficacité est nettement établie se trouve de ce fait fatalement limité. Son association avec le 3.606 RP, ainsi que nous l'avons montré dans 2 cas seulement, peut éviter ces accidents et réserver d'heureux résultats.

*Institut Pasteur de Brazzaville
(Afrique Equatoriale Française).*

L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA FILARIOSE DU RAT DU COTON (*SIGMODON HISPIDUS*) A *LITOMOSOIDES CARINII*

Par G. J. STEFANOPOULO et M. OVAZZA (*)

INTRODUCTION

Bien que de nombreuses Filarioses animales soient connues et que pour un certain nombre d'entre elles, on ait pu trouver l'agent transmetteur, on ne disposait pas, jusqu'à ces dernières années,

(*) Séance du 12 octobre 1949.

d'un matériel véritablement commode pour les recherches de thérapeutique expérimentale.

En effet, parmi celles à vecteur connu, seules les deux filarioses du chien, cardiaque à *Dirofilaria immitis* et sous-cutanée à *Dirofilaria repens*, nous offraient un mammifère qui, au contraire des ruminants et de singes, est peu coûteux et facile à obtenir en grand nombre. Malheureusement la reproduction expérimentale des filarioses canines présente certaines difficultés : l'indice de transmissibilité du vecteur, par piqûres, qu'il s'agisse d'Anophèle, de Culex ou d'Aedes, est en effet assez bas et la période d'évolution chez le chien, avant apparition des microfilaires dans le sang, très longue (*).

Heureusement un nouveau matériel est à notre disposition depuis quelques années. Un auteur américain, R. W. WILLIAMS (1948), utilisant vers 1940 le rat du coton (*Sigmodon hispidus*) en vue de recherches sur les rickettsioses, s'aperçut que ses animaux, capturés dans la nature, en Floride et au Texas, présentaient avec une très grande fréquence une filariose de la plèvre et du péricarde dont les microfilaires sont sanguicoles. Il s'agissait de la Filaire *Litomosoides carinii*, Travassos, 1919, déjà rencontrée chez plusieurs rongeurs. Plus récemment, après de nombreux essais portant sur toutes sortes de parasites de ce rat, R. W. WILLIAMS et H. W. BROWN (1946) purent démontrer que le vecteur est un petit acarien (« mite » des auteurs anglo-saxons), Dermanysside, parasite normal de nombreux rongeurs, le *Liponyssus bacoti*, Hirst, 1913.

L'étude de cette filariose fut entreprise par différents auteurs. Sa transmission expérimentale, après de nombreux essais, fut obtenue grâce à une mise au point de l'élevage des rats du coton et de celui des acarions en question. En appliquant les notions récemment acquises, nous avons entrepris à notre tour, sur cette parasitose animale, une série d'expériences (**).

Après avoir passé en revue l'étude de la Filaire et de son cycle, l'acarien vecteur et la maladie du rat, nous décrirons les méthodes d'entretien de cette filariose chez le rat du coton, par transmission expérimentale.

(*) Rappelons que, pour obvier à cette difficulté, HAWKING emploie la transmission par subinoculation.

(**) Grâce à l'obligeance du docteur F. HAWKING, du Medical Research Council, Hampstead, nous avons pu avoir des souches de *L. bacoti* et de *Sigmodon hispidus* infectés et normaux. Une autre souche de *Liponyssus* nous a été aimablement cédée par le docteur LAGRANGE, de Bruxelles, qui a bien voulu nous faire profiter de son expérience.

I. — LA FILAIRE, SES CARACTÈRES, SON CYCLE

Ce parasite fut décrit pour la première fois par TRAVASSOS, à Sao Paulo, en 1919, chez un écureuil (*Sciurus* sp.) ; il la nomma *Filaria carinii*. MAZZA en 1928, décrit la *Filaria patersoni* dans le péritoine du rongeur *Holochinus vulpinus* ; CHANDLER, en 1931, trouve dans le thorax des rats du coton (*Sigmodon hispidus*) pris à Houston, Texas, des parasites qu'il nomme *Litomosoïdes sigmodontis*. En 1932, au Mexique, OCHOTERENA et CABALLERO signalent dans le péricarde du rat du coton, un ver filariidé : *Micropleura sigmodon*. La même année, VOGEL et GABALDON, ayant trouvé un parasite dans le péricarde et la plèvre de *Rattus norvegicus* et s'étant reporté à la description de MAZZA en 1928, établissent le nouveau genre *Vestibulozetaria* et donnent à l'espèce la dénomination de : *V. patersoni* Mazza, 1928. Cependant CHITWOOD en 1933, reprenant la classification générique établit comme nom correct de genre : *Litomosoïdes*. En 1934, le même auteur, ayant trouvé cette filaire dans les séreuses thoraciques du rongeur *Nectomys squamipes*, démontre l'identité de toutes ces filaires et fait ainsi remonter la priorité à la description de TRAVASSOS, en donnant le nom de : *Litomosoïdes carinii*, Travassos, 1919.

La Filaire adulte. — La filaire adulte est assez longue et fine. J. A. SCOTT (1946) donne comme longueur 80 mm. pour la femelle et 20 mm. pour le mâle. La plupart des auteurs indiquent des tailles plus importantes : 115 mm. à 130 mm. pour la femelle et 25 mm. pour le mâle, d'après S. P. BELL et H. W. BROWN (1945) ; 116,5 mm. à 120 mm. pour la femelle et 42 à 90 mm. pour le mâle, selon R. W. WILLIAMS et H. W. BROWN (1946) ; 100 à 320 mm. pour la femelle, selon F. HAWKING et ANN. M. BURROUGHS (1946). D'après nos mensurations, la moyenne établie sur des filaires adultes conservées dans le formol a été de 125 mm. pour les femelles et 55 mm. pour les mâles ; la plus longue femelle mesurait 160 mm.

La croissance de cette filaire chez le rat est assez lente. La taille que WILLIAMS et BROWN lui ont trouvée 42 jours après la transmission expérimentale était de 1,125 mm. Or les adultes commencent à pondre après 60 jours environ. D'après les mêmes auteurs, la femelle commence à pondre alors qu'elle n'a encore atteint que la moitié de sa taille définitive.

L'embryon. — W. E. KERSHAW (1949) a publié des microphotographies montrant les premiers stades de l'embryon, depuis l'abandon de la membrane vitelline dans l'utérus maternel jusqu'à la

migration à travers les culs-de sac pleuraux vers la circulation générale de l'hôte. Pendant toute cette période, il y a une multiplication importante des noyaux, mais l'accroissement de longueur est très faible. Le même auteur a publié en 1948 et 1949 deux travaux très complets sur le développement de la larve de premier stade et ses migrations vers le sang périphérique. Il souligne particulièrement le contraste entre la rapidité de cette migration (souvent un jour) et la longue durée de la persistance des microfilaires dans le sang pendant « des jours, des semaines, ou même des mois ».

Dans la circulation générale, la microfilare de *L. carinii* présente un aspect beaucoup moins allongé que celui des filaires humaines ou canines. En examinant cette microfilare au microscope à contraste de phase et par la méthode de l'ombrage, nous avons toujours rencontré la gaine sur la microfilare vivante. Cette gaine est d'une longueur double environ de celle du corps qu'elle dépasse en avant et en arrière. Sa partie antérieure est animée de mouvements hélicoïdaux qui la montrent tantôt de face, tantôt de profil, ce qui lui donne parfois un faux aspect de flagelle.

La cuticule de l'embryon du *L. carinii* possède une striation très fine, entrevue par L. FOSHAY (1947), sur des préparations nitratées. L'examen au microscope à contraste de phase ne laisse aucun doute. A l'ombrage à l'or, contrairement à ce qui se passe chez d'autres microfilaires, cette striation ne peut être mise en évidence. Il semblerait que la gaine ne moule pas la surface du corps de l'embryon dont les striations sont particulièrement fines. En mesurant le corps sans la gaine WILLIAMS et BROWN (1945) trouvent $69\ \mu$ de long. Le corps est effilé à l'arrière, on y voit de gros noyaux épais irrégulièrement groupés; le pore postérieur se trouve aux $3/4$ de la longueur, l'antérieur à 18 à $20\ \mu$ de l'avant. L'extrémité postérieure semble libre de noyaux sur 3 à $4\ \mu$.

L'évolution chez l'acarien vecteur. — Dans leur étude sur le développement chez *L. bacoti*, WILLIAMS et BROWN (1945) ont vu que la microfilare commence à s'accroître jusqu'à mesurer 105 à $109 \times 5,5$ à $7\ \mu$. A ce moment, elle prend la forme en saucisson, caractéristique de l'évolution extrinsèque des filaires et sa largeur atteint alors $13,5\ \mu$ très rapidement sans augmenter de longueur. L'accroissement général reprend alors et on a des filaires de 500×15 à $20\ \mu$. Dans le dernier stade, la largeur se fixe à $15,6\ \mu$ et la longueur augmente jusqu'à la taille des filaires métacycliques infectantes qui, d'après R. W. WILLIAMS et H. W. BROWN (1946), est de 800 à $1.000\ \mu$.

II. — L'AGENT VECTEUR : *L. bacoti* ET SON ÉLEVAGE

Après avoir essayé de nombreux arthropodes hémophages, WILLIAMS et BROWN montrèrent en 1945 que, seul parmi les parasites du coton-rat, *L. bacoti* permettait une évolution complète de la filaire dans sa cavité générale. L'année suivante (1946) ces deux auteurs réussirent la transmission de rat à rat par piqûre de cet acarien. On connaît donc le cycle complet de cette filaire ; jusqu'à présent, aucun vecteur vicariant n'a été trouvé.

L'évolution complète du filariid parasite chez cet arthropode demande 15 jours, à 25° C et 75 o/o d'hygrométrie, condition exigée par cet acarien.

D. S. BERTRAM, K. UNSWORTH et R. M. GORDON (1946) étudiant la transmission du rat blanc montrèrent que celle-ci est réalisable au moment de la piqûre de l'acarien sans ingestion de celui-ci par le rat. Pour cela, ils enfermèrent le rat blanc dans une boîte percée, sa queue sortant par un orifice. La queue ayant été scariifiée, ils l'introduisirent dans un tube contenant des *Lyponyssus*, tube qu'ils avaient clos vers la base de la queue par un diaphragme de caoutchouc enserrant celle-ci. Le rat blanc contracta la filariose dans les délais normaux, après avoir été en contact avec l'acarien pendant 1 heure. Les auteurs soulignent dans leurs conclusions que ceci prouve que la transmission est en relation avec les mœurs hémophages du vecteur et n'est certainement pas due à son ingestion par le rat ; mais aussi, bien que cela soit vraisemblable, il n'est pas prouvé par cette expérience que la transmission dans la nature soit obligatoirement et uniquement par piqûres.

Liponyssus bacoti fut décrit pour la première fois par S. HIRST en 1913. Cet auteur l'avait trouvé sur des *Rattus norvegicus*. L'année suivante et en 1921, cet auteur complète sa description et signale qu'il l'a aussi trouvé sur l'homme dans des locaux commerciaux.

En 1923, H. E. EWING le signale en Amérique du Nord. A. G. OUDEMANS (1931) le trouve à Hambourg où il semble avoir été amené par des navires de commerce. F. DA FONSECA (1932) le trouve au Brésil sur *Cavia aperea* et sur l'homme, et publie un dessin un peu différent de celui de HIRST ; selon lui, cette différence serait due au changement d'hôte. Le même auteur, dans sa révision des Liponyssides (1942), en fait le type du nouveau genre *Bdellonyssus*. Cette classification ne semble pas avoir été adoptée jusqu'à présent par les auteurs.

L'attaque de l'homme par cet acarien a été fréquemment signalée. HIRST l'avait déjà vue en Egypte. Depuis, F. C. BISHOP le

signale en 1923, RILEY en 1940; W. H. DOVE et B. SHELMIRE, dans trois articles (1931, 1931 et 1932) décrivent l'invasion de locaux commerciaux de San Francisco par le *Liponyssus* qui transmet ainsi aux habitants le typhus murin et causa une dermatite. Un peu plus tard, C. R. ANDERSON étudia cette dermatite et WEI-T'UNG-LIU (1947) isola à Pékin la rickettsie du typhus murin chez ce même acarien.

L'élevage de L. bacoti. Sa biologie. — Dans la transmission expérimentale de la filariose du rat du coton, l'élevage du vecteur est le seul point un peu délicat. En premier lieu, toutes les précautions doivent être prises pour éviter sa contamination par d'autres arthropodes qui détruiraient rapidement la colonie. En outre, *L. bacoti* se multiplie rapidement, mais de l'avis de plusieurs auteurs, est assez exigeant sur la stabilité des conditions micro-climatiques. Il demande en effet, une température de 25° à 30° C et une hygrométrie de 80 o/o environ. Ceci représente l'optimum des conditions; maintenu dans une telle atmosphère, le cycle complet d'adulte à adulte s'effectue en une dizaine de jours.

La femelle, pour la plupart des auteurs (EWING, HIRST), pondrait après s'être gorgée 8 œufs en moyenne; récemment HAWKING (*loc. cit.*) confirme ces vues. Cependant HOLDAWAY (1926), bien qu'ayant obtenu un résultat analogue dans ses élevages, soupçonnait une ponte plus importante après des repas de sang supplémentaires. DA FONSECA, lui, a vu des pontes de 30 à 50 œufs en une seule fois.

Pour tous ces auteurs la larve hexapode, qui éclot au bout de 2 à 3 jours, ne vit que 4 à 5 heures, ne se nourrit pas et mue au bout de ce délai, donnant une première nymphe. Il y aurait en tout 2 nymphes avant le stade adulte.

Les observations de l'un de nous ont donné des résultats un peu différents. A la température et l'hygrométrie optima (26° C et 80 o/o d'hygrométrie) la ponte des femelles s'effectue en plusieurs fois, séparées par des repas de sang, le total des œufs dépassant alors la trentaine; la première ponte est la plus importante.

La larve hexapode vit 9 à 10 heures avant de muer et ne semble pas se nourrir. La même méthode, en variant température et hygrométrie nous a montré que le *Liponyssus* était en réalité moins exigeant qu'on ne le croyait. A 18° et environ 60 o/o d'hygrométrie, il réussit à se multiplier, mais son cycle est alors de 28 à 30 jours, et la multiplication moins abondante. Ceci ne semble pas dû à une diminution de la fécondité des femelles, mais à la fragilité du stade larvaire à cette température. Par contre, une

température plus élevée (jusqu'à 30°) et une hygrométrie s'approchant de la saturation, ne semblent pas gêner l'acarien, à condition qu'il n'y ait pas de gouttelettes de condensation.

III. — LA MALADIE DU RAT DU COTON

Le rat du coton, *S. hispidus*. — L'habitat normal du rat du coton *Sigmodon hispidus*, dont on connaît deux variétés : *S. hispidus hispidus* et *S. hispidus littoralis*, est le Texas et la Floride où il est fréquent. On le trouve aussi en Amérique du Sud et en Amérique Centrale. Il est relativement facile à élever mais d'un maniement délicat, car assez sauvage et agressif, et pouvant faire des sauts de près de 50 cm. de haut ; sa queue est fragile et la peau s'en détache facilement. Il porte pendant 19 jours et met bas des portées pouvant atteindre au maximum 7 à 8 petits, mais la moyenne est à peine supérieure à 4. Les petits naissent poilus, courent dès la naissance et peuvent reproduire à partir de 2 mois 1/2 à 3 mois. La femelle peut avoir une portée tous les 2 mois sans se fatiguer et reproduit dans la nature toute l'année, sauf l'hiver ; au laboratoire, on peut obtenir des nichées d'hiver, en maintenant une bonne température de 20° à 24°.

La maladie naturelle du rat du coton. — A l'état sauvage, le rat du coton est infecté de filaires dans une proportion allant du tiers à la moitié des rats capturés (WILLIAMS R. W., 1948). En général les rats filariens se reconnaissent à ce qu'ils sont moins gros et moins agiles, et plus faciles à capturer que les rats sains. En captivité, on discerne difficilement les rats sains des rats infectés. D'ailleurs la reproduction, chez ces derniers, n'est pas atteinte et la mortalité est comparable dans les deux cas.

La maladie expérimentale du rat du coton. — BELL et BROWN (1945), WILLIAMS et BROWN (1946), J. A. SCOTT (1946) ont montré qu'entre l'infestation et l'arrivée des filaires dans la cage thoracique, le délai est très court. Nous avons trouvé, sur 3 rats sacrifiés 19, 35 et 38 jours après leur infestation expérimentale, des filaires dans la cage thoracique mesurant du quart à la moitié de la longueur normale. Par contre, pour arriver à la taille maximum et à l'aptitude à se reproduire, le ver demande un temps assez long, 50 à 80 jours, suivant les auteurs, ce qui fait une moyenne de 60 jours. Ce délai coïncide avec nos observations.

S. D. BELL et H. W. BROWN ont vu que le nombre des microfilaries dans le sang périphérique varie journallement et au cours de la journée, sans qu'il y ait une vraie périodicité.

D. S. BERTRAM, W. E. KERSHAW et J. WILLIAMSON (1946) ont

étudié l'évolution de la filaire chez le rat du coton expérimentalement infecté par piqûre d'insecte et non traité. Ils ont constaté que les microfilaries apparaissent 7 semaines après leur infestation et que le nombre augmente régulièrement dans le sang du rat jusqu'au 2^e mois, puis se maintient à un niveau à peu près constant pendant les 3 à 4 mois ultérieurs, et décroît par la suite pour disparaître vers la 50^e semaine. La disparition des microfilaries dans la périphérie se produit soit par enkystement des filaires adultes, soit que celles-ci survivent quelque temps sans pouvoir se reproduire. Toutefois, d'après R. W. WILLIAMS (1948), la filaire adulte vit 60 semaines mais les embryons peuvent persister encore dans le sang périphérique pendant 2 mois après la mort de l'adulte.

Au point de vue de l'existence d'une « immunité » ou d'une « prémunition » possible, S. A. SCOTT, N. M. SISLEY et V. A. STEMBRIDGE (1946) ont montré que la présence de filaires adultes, dans l'organisme du rat (infecté par leur méthode de subinoculation à la seringue) n'empêchait pas la surinfection de celui-ci par piqûres de *Liponyssus*.

Localisation de la filaire. — Le lieu d'élection de la filaire adulte est le thorax (plèvre et péricarde), de nombreux auteurs les signalent dans l'abdomen. Nous avons, nous aussi, trouvé cette localisation mais uniquement dans les cas de grosses infestations. D'autre part, comme l'avaient déjà montré WILLIAMS et BROWN (1946), chez 3 rats sacrifiés précocement après leur infestation, nous n'avons trouvé de jeunes filaires que dans la plèvre. Il semble donc raisonnable de supposer que le lieu d'élection est le thorax et principalement la plèvre avec possibilité de passage à travers le diaphragme en cas de forte infestation. Ceci semble confirmé par le fait que W. E. KERSHAW (1949) a trouvé les premiers stades de microfilaries dans les culs-de-sac pleuraux.

Anatomie pathologique. — Macroscopiquement on note une hypertrophie de la rate, des ganglions mésentériques et parfois inguinaux, le foie est très rarement augmenté de volume (J. R. A. WHARTON, 1946). Là où sont les filaires adultes, le même auteur signale parfois un exsudat inflammatoire et des nodules, donnant au poumon un aspect laineux. J. A. SCOTT et J. B. CROSS (1945) avaient déjà signalé ces formations (nodules ou kystes).

Au microscope, comme l'a constaté WHARTON (1947), on rencontre des microfilaries dans les capillaires des organes (poumon, foie), nous les avons également notées dans les capillaires cérébraux, mais jamais extravasculaires. Pour WILLIAMS (1948), les embryons peuvent être trouvés dans le tissu hépatique, le tissu alvéolaire et les fibres élastiques du poumon, entre les fibres musculaires du myocarde et du diaphragme, dans les glomérules rénaux.

En ce qui concerne les modifications histologiques, celles-ci, selon WHARTON (1947), consistent presque uniquement en une forte réaction leucocytaire locale, nodulaire, avec infiltration prédominant sur la plèvre, le poumon, la rate, les ganglions, et existant à un moindre degré dans le cœur, le foie, les reins et les glomérules rénaux. Cette infiltration est surtout composée de lymphocytes neutrophiles et éosinophiles et dans les cas plus anciens, de plasmocytes et de fibrocytes. L'auteur note aussi que la formule leucocytaire du sang périphérique est inchangée, alors qu'il y a une nette éosinophilie tissulaire, en particulier du tissu pulmonaire. Enfin, il souligne le fait que ces modifications semblent dues à la présence des filaires adultes et non à celles des microfilaires ou à la mort de ces dernières. Est parfois visible une hypertrophie des lymphatiques pleuraux dans les fortes infestations.

IV. — TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE. TECHNIQUE

D. R. A. WHARTON (1946) a réussi la transplantation de filaires adultes dans la cage thoracique des rats sains à condition soit de splénectomiser ceux-ci, soit de leur injecter un mélange d'extrait de *Dirofilaria immitis*, de farba, d'huile minérale et de bacilles tuberculeux tués, soit encore en les irradiant aux rayons X. Les filaires ont survécu suffisamment pour migrer à travers la cage thoracique et même traverser le diaphragme, les mâles résistant mieux que les femelles. Cependant les vers finirent toujours par être enkystés et l'auteur trouva des microfilaires dans la cage thoracique, mais non dans le sang périphérique.

S. A. SCOTT (1946) proposa une méthode permettant de produire des infestations de rats (rat du coton ou rat blanc) par un nombre connu de filaires; pour cela, les *Liponyssus* infectés sur un rat filarien, sont capturés à l'aspirateur; on laisse les filaires évoluer chez eux pendant au moins deux semaines, puis on dissèque les acariens dans une goutte d'eau physiologique et on injecte les filaires infectantes qui s'en échappent, à des rats du coton ou des rats blancs.

Afin de préciser le mode d'infection naturel du rat et de mesurer le mode de transmission et la durée de l'évolution chez ce rongeur, D. S. BERTRAM (1947) laisse le rat du coton à infecter 24 heures seulement en présence des acariens; pour le rat blanc, il met les *Liponyssus* pendant une heure sur la queue scarifiée; entre les repas, les parasites sont maintenus dans des tubes de 24° à 25° C.

La première méthode pratique de maintien de la souche des fila-

riens fut celle de S. A. SCOTT (1947). Elle consistait à élever l'acarien dans une grande boîte à fond de sciure où l'on mettait une cage en grillage contenant un rat blanc ; lors que l'élevage était assez abondant, le rat blanc était remplacé par un rat du coton filarien que l'on laissait 15 jours ; puis on mettait, pendant le même temps, le rat à infecter. Malheureusement, il y avait de nombreuses difficultés tenant tant à l'hygrométrie qu'aux risques d'infestations de l'élevage par d'autres acariens ou des mouches.

C'est à F. HAWKING (1948) que nous devons une méthode permettant un maintien aisé de la souche : il y a trois ordres d'opérations différents :

a) Un élevage normal de rats du coton, relativement facile à obtenir.

b) Un élevage de *Liponyssus*. Celui-ci est réalisé en bocaux à sciure stériles, clos par une toile maintenue par un élastique. La bordure du bocal peut être enduite de vaseline ou d'un répulsif. Les acariens se gorgent sur des ratons ou souriceaux de quelques jours passés auparavant à l'éther. Ceux-ci sont remplacés quand ils meurent ; les bocaux sont maintenus dans une étuve à l'hygrométrie et la température *optima* des acariens.

c) La transmission des filaires de rat à rat. Elle se fait dans de grandes boîtes métalliques au fond desquelles on place une dalle de plâtre et un fond de sciure, permettant l'absorption des liquides et un nettoyage facile. Pour éviter toute pénétration d'autres insectes, le couvercle grillagé de la boîte est recouvert d'une gaze fine (soie à bluter). Dans la boîte, on met une colonie de *Liponyssus* et on y fait passer alternativement des rats filariens infectés (pendant 7 jours), puis des rats sains (pendant 15 jours) maintenus, dans les deux cas, dans de petites cages à claire-voie. Ces boîtes sont conservées dans un local à température et hygrométrie *optima* (*). Pour obtenir une infestation massive, nous avons maintenu les rats infectés dans la cage 15 jours, en rajoutant chaque matin des acariens. Nous avons obtenu ainsi une infestation très forte de chaque rat neuf, dans tous les cas. Il est indispensable de procéder à une désinsectisation soignée de tout animal avant et après son passage dans la cage. Nous procédons en général par pulvérisation au DTT à 4 o/o dans du talc. Puis l'animal est laissé isolé pendant 4 jours. Cette technique permet de disposer constamment des souches pures de *Liponyssus*.

A côté du rat du coton, on a utilisé le rat blanc qui s'infecte

(*) Pour F. HAWKING cette température et cette hygrométrie ambiante doivent toujours être plus basses que celles de l'élevage pur de *Liponyssus*. Ceci afin de tenir compte de la respiration des rats.

(SCOTT, SISLEY et STEMBRIDGE, *loc. cit.*), mais moins facilement; d'autre part, selon BERTRAM, KERSHAW et WILLIAMSON (*loc. cit.*), ce rat enkyste la filaire adulte au bout de 100 jours. La souris blanche et le hamster (*Cricetus auratus*), d'après F. HAWKING et A. M. BURROUGHS (1946), s'infectent difficilement. Le cobaye ne semble pas susceptible.

V. — UTILISATION DE LA MALADIE DU RAT

A. L'ÉTUDE DES FILARIOSES ET AUX ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Cette filariose sert déjà pour l'étude expérimentale des filarioses, l'étude biologique, l'évolution et le cycle des filaires, préparations d'antigènes spécifiques (CULBERSTON et coll. (1944 *a* et *b*), V. G. WARREN 1947).

La filariose du rat du coton a été utilisée dans de nombreux essais chimio prophylactiques et chimiothérapeutiques. Déjà en 1947, R. HEWITT, W. WALLACE, D. E. WHITE et Y. SUBBAROW, passant en revue les différents essais effectués aux Etats-Unis, dénombraient 517 corps étudiés comme filaricides possibles. D'autres études ont été conduites depuis, tant en Angleterre qu'en Amérique. Si l'on tient compte seulement des produits ayant donné des résultats au moins partiels, il faut isoler 3 groupes de corps.

a) les composés organiques de l'arsenic et de l'antimoine : J. T. CULBERSTON, E. PEARCE et H. M. ROSE ont, de 1944 à 1946 publié les résultats qu'ils ont obtenus au moyen du neostam, du neostibosan et du solustibosan : ces médicaments, à condition d'utiliser des doses suffisantes, tuent non seulement les microfilaires mais les adultes de *L. carinii*, malheureusement leur toxicité est assez forte.

A. H. LAWTON, F. J. BRADY, A. T. NESS et W. T. HASKINS (1945) obtinrent des résultats analogues avec l'antimoniote de sodium.

G. F. OTTO et T. H. MAREN (1947) utilisèrent avec succès des dérivés du phényl arsénocide, obtenant la mort des adultes grâce à des doses assez prolongées; il ne semble pas, *in vivo*, y avoir d'action nette sur les microfilaires.

b) les colorants cyaniques : A. D. WELCH, L. PETERS, E. BUE-DING, A. VALK Jr et A. HIGASKI (1947) utilisèrent les colorants cyaniques qu'ils choisirent après avoir essayé toute une série de colorants par voie intrapéritonéale. Des essais *in vivo* et *in vitro* montrèrent l'action certaine sur les vers adultes. Ces mêmes auteurs conduisirent en outre, une série d'expériences *in vitro* pour préciser l'action des cyaniques sur le métabolisme de la filaire.

c) les dérivés de la pipérazine : c'est encore sur la maladie du

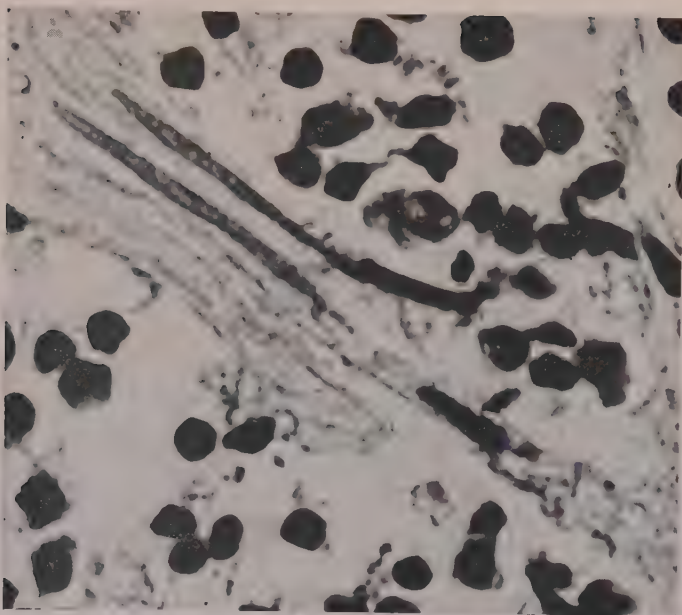


Fig. 1. — Rat du coton. Microfilaire dans un capillaire du poumon.

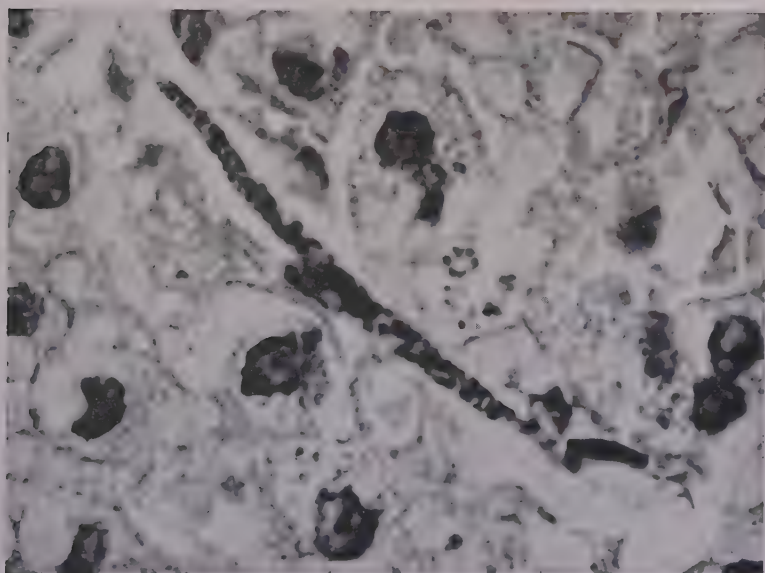


Fig. 2. — Rat du coton. Microfilaries dans un capillaire du foie.

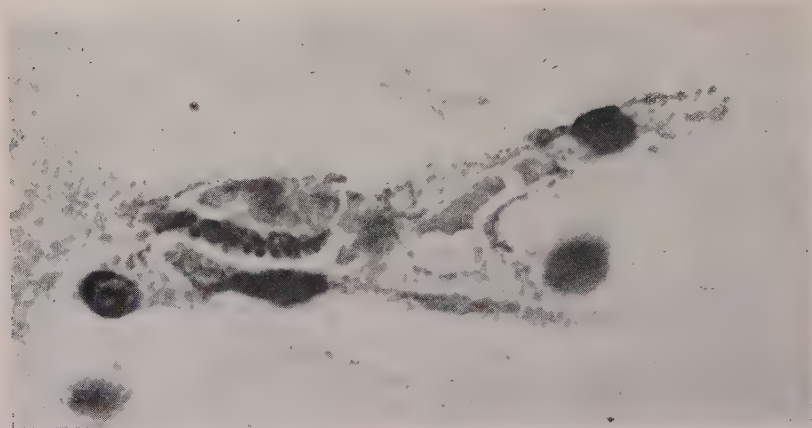


Fig. 3. — Rat du coton. Microfilaire dans un capillaire cérébral.

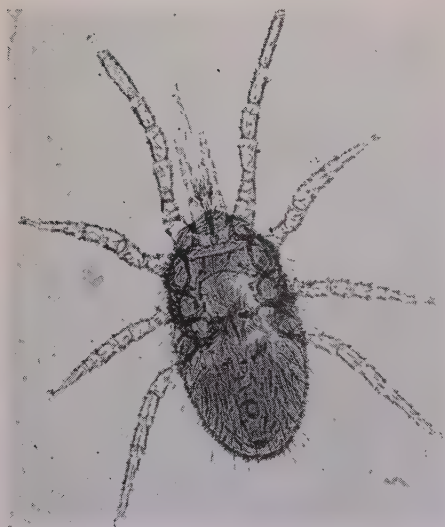


Fig. 4. — *Liponyssus bacoti*, Hirst 1913.
Femelle adulte.

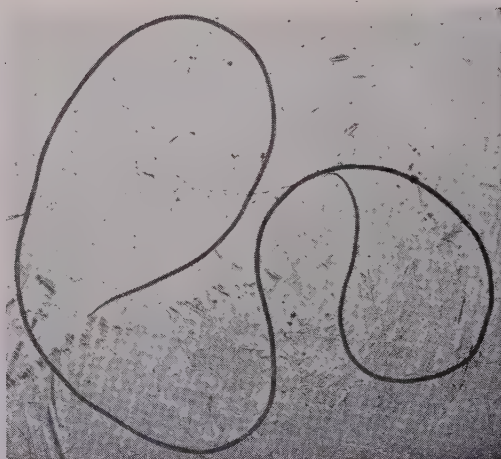


Fig. 5. — *Litomosoides carinii*.
Filaire adulte femelle.

rat du coton qu'ont été mis au point les dérivés de la pipérazine qui sont jusqu'à présent les agents thérapeutiques qui se sont montrés les plus actifs contre plusieurs filarioses humaines et animales. Il faut à ce sujet citer les travaux de R. HEWITT et de ses collaborateurs en 1947 et 1948, ainsi que ceux de HAWKING et coll. en 1948, et de E. LAGRANGE (1949).

CONCLUSION

A l'heure actuelle, grâce aux méthodes d'élevage des *Liponyssus bacoti* au laboratoire, et la mise au point récente, par WILLIAMS et HAWKING, d'une technique pratique d'entretien des souches de *L. carinii*, nous possédons un moyen de travail relativement commode et d'un maniement facile. En tenant compte de la durée de la maladie et de sa guérison spontanée, cette filariose expérimentale rend déjà des services dans les essais de chimiothérapie préventive ou curative, et constitue en outre, une méthode d'investigation des plus intéressantes sur les filaires et les filarioses en général.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON (C. R.). — Rat-Mite dermatitis : acariasis caused by the tropical rat-mite : *Liponyssus bacoti* (Hirst, 1914). *Arch. Derm. and Syph.*, 1944, 50, p. 90-95.
- BELL (S. D.) Jr and BROWN (H. W.). — Studies on the microfilarial periodicity of *Litomosoides carinii*, filariid parasite of the cotton-rat. *Amer. J. Trop. Med.*, 1945, 25, p. 137-140.
- BERNARD (P. N.) and BAUCHE (J.). — Conditions de propagation de la filariose sous-cutanée du chien. *Stegomyia fasciata* hôte intermédiaire du *Dirofilaria repens*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1913, 6, p. 89-99.
- BERTRAM (D. S.). — An apparatus for collecting blood-sucking Mites. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1946, 40, p. 209-214.
- BERTRAM (D. S.). — The period required by *Litomosoides carinii* to reach the infective stage in *Liponyssus bacoti* and the duration of mite's activity. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1947, 41, p. 253-261.
- BERTRAM (D. S.), KERSHAW (W. E.) et WILLIAMSON (J.). — The course of untreated infection of *Litomosoides carinii* in the cotton-rat and the application of the observations made to chemotherapy. *Tr. Ry. Sc. Tr. Méd. Hyg.*, 1949, 42, p. 319-320.
- BERTRAM (D. S.), UNSWORTH (K.) et GORDON (R. M.). — Transmission of *L. carinii* to laboratory animals. *Nature*, 1946, p. 418.
- BERTRAM (D. S.), UNSWORTH (K.) et GORDON (R. M.). — The biology and maintenance of *Liponyssus bacoti* Hirst 1913, and an investigation into its role as a vector of *Litomosoides carinii* to cotton rats and white rats, together with some observations on the infection in the white rats. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1946, 40, p. 228-254.

- BISHOP (F. C.). — The rat mite attacking Man. *U. S. Dept. Agr. Dep. Circ.*, 1923, p. 294.
- BRADY (F. J.) et LAWTON (A. H.). — A new Method for the quantitative estimation of Microfilariae in blood-samples. *Jl. Parasit.*, 1944, 30, p. 34.
- BROWN (H. W.) et WILLIAMS (R. W.). — A method for counting the microfilariae of *Litomosoides carinii* of the cotton rat. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1945, 25, p. 67-69.
- CHANDLER (A. C.). — New genera and species of nematode worms. *Proc. U. S. Nat. Mus.*, 1931, 78 (23), p. 1-11.
- CHITWOOD (B. C.). — A note on the Status of « Vestibulosestaria », Vogel-land Gabaldon, 1932. *Proc. Helminth. Soc. Wash. in Jl. Parasit.*, 1933, 49, p. 253.
- CROSS (J. B.) et SCOTT (J. A.). — Anatomical studies on the fourth stage larvæ and adults of *Litomosoides carinii*, a filariid of the cotton rat. *J. Parasit.*, 1945, 31 (suppl.), p. 16-17.
- CULBERTSON (J. T.) et PEARCE (E.). — Chemotherapy of filariasis (*Litomosoides carinii*) in the cotton-rat by administration of stibano-*nose* (solustibosan). *Jl. Pharm.*, 1946, 87, p. 181-184.
- CULBERTSON (J. T.) et ROSE (H. M.). — Chemotherapy of filariasis in the cotton-rat by administration of neostam and of neostibosan. *Jl. Pharm. and Exp. Therap.*, 1944, 81, p. 189-196.
- CULBERTSON (J. T.) et ROSE (H. M.). — Chemotherapy of filariasis in the cotton-rat by administration of neostam. *Science*, 1944, 99, p. 245.
- CULBERTSON (J. T.), ROSE (H. M.) et DEMAREST (C. R.). — Loaiasis and onchocerciasis : a new antigen for their diagnosis by skin test. *Amer. Jl. Hyg.*, 1944, 39, p. 152-155.
- CULBERTSON (J. T.), ROSE (H. M.) et DEMAREST (C. R.). — Filariasis bancrofti : its diagnosis by immunological tests with antigen derived from *Litomosoides carinii*. *Amer. Jl. Hyg.*, 1944, 39, p. 156-162.
- DOVE (W. H.) et SHELMIRE (B.). — Tropical rat-mites : *Liponyssus bacoti*, vectors of endemic typhus. *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1931, 97, p. 1506-1510.
- DOVE (W. E.) et SHELMIRE (B.). — Some observations on tropical rat-mite and endemic typhus. *Jl. Parasit.*, 1932, 48, p. 159-168.
- EWING (H. E.). — The dermanyssid mites of North America. *Proc. U. S. Nat. Mus.*, 1923, 62 (13), p. 1-26.
- FONSECA DA (F.). — Notas de Acareologia. III : Parasitismo do homem e *Cavia aperea* por *Liponyssus bacoti* (Hirst, 1913) (Acarina, Dermanyssidae). *Mem. Inst. Butantan*, 1932, 7, p. 139-144.
- FONSECA DA (F.). — Notas de Acareologia. XXXIV : Posição do gênero *Liponissus* Kolenati em face das espécies tropicais ; seu desdobramento em novos gêneros (Acari, Liponissidae). *Mem. Inst. Butantan*, 1942, 46, p. 149-156.
- FOSHAY (L.). — The cuticular Morphology of some common micro-filariae. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1947, 27, p. 233-243.
- HARWOOD (P. D.). — A Note on tissue-penetrating Abilities of sheathed microfilariae. *Trans. Amer. Micro. Soc.*, 1932, 51, p. 153-154.
- HAWKING (F.). — Chemotherapy of filariasis *in vivo et in vitro*. *Jl. Trop. Med. Hyg.*, 1940, 43, p. 204-207.

- HAWKING (F.) et BURROUGHS (ANN. M.). — Transmission of *Litomosoides carinii* to mice and hamsters. *Nature*, 1946, 158, p. 98.
- HAWKING (F.) et SEWELL (B.). — The maintenance of a filarial infection (*Litomosoides carinii*) for chemotherapeutic investigations. *Brit. Jl. Pharmac.*, 1948, 3, p. 285-296.
- HEWITT (R.), WALLACE (W.), WHITE (D. E.) et SUBBAROW (Y.). — Experimental chemotherapy of Filariasis : I. Experimental methods for testing drugs against naturally aquired filarial infection un cotton-rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, 32, p. 1293-1303.
- HEWITT (R.) et WHITE (D. E.) — Experimental chemotherapy of filariasis II Effect of Piperazin derivates against naturally acquired filarial infections in cotton-rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, 32, p. 1304-1313.
- HEWITT (R.), KUSHNER (S.), STEWART (H.), WHITE (D. E.), WALLACE (W.) et SUBBAROW (Y.). — Experimental chemotherapy of filariasis. III Effect of 1-Diethyl-carbamyl 4 Methyl-Piperazin Hydrochloride against naturally acquired filarial infections in cotton-rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, 32, p. 1314-1329.
- HIRST (S.). — On three new species of gamasid mites found on rats. *Bull. Entom. Res.*, 1913, 4, p. 119-124.
- HIRST (S.). — On the parasitic Acaria found on the species of rodents frequenting human habitation in Egypt. *Bull. Entom. Res.*, 1914-1915, 5, p. 215-229.
- HIRST (S.). — On some new parasitic Mites. *Prog. Zool. Soc. London*, 1921, p. 769-802.
- HOLDAWAY (F. G.). — A note on the occurence of the rat-mite, *Liponysus bacoti*, in South Australia, together with descriptions of certain stages. *Trans. Proc. Roy. Soc. S. Austral.*, 1926, 50, p. 85.
- KERSHAW (W. E.). — Observations on *L. carinii* (Travassos 1919), Chandler 1931. I The development of the first stage larva, with a statistical analysis by R. L. Plackett *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1948, 42, p. 377.
- KERSHAW (W. E.). — Some observations on *Litomosoides carinii* (Travassos 1919) Chandler 1931. I. Development of the first stage larva. *Tr. Roy. Sc. Tr. Med. Hyg.*, 1949, 42, p. 318.
- KERSHAW (W. E.). — Observations on *Litomosoides carinii* (Travassos 1919) Chandler 1931. II. The migration on the first stage larva. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, 1949, 43, p. 96-115.
- KERSHAW (W. E.) et BERTRAM (D. S.). — Course of untreated infections of *Litomosoides carinii* in the cotton rat (Correspondence). *Nature*, 1948, p. 149-150.
- KERSHAW (W. E.), BERTRAM (D. S.) et WILLIAMSON (J.). — The chemio-prophylaxis of filariasis in the cotton-rat. *Tr. Roy. Sc. Tr. Med. Hyg.*, 1949, 42, p. 319.
- LAGRANGE (E.). — Essais de traitement des filarioses à *Loa loa* et *O. volvulus* par le diéthylcarbamazine Chl. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1949, 29, p. 19-22.
- LAWTON (A. H.), BRADY (F. J.), NESS (A. T.) et HASKINS (W. T.). — Tests of mercury and antimonyc compounds in *Dirofilaria*

- immitis* and *Litomosoides carinii* infections. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1945, 25, p. 263-269.
- MANIGAULT (P.) et TCHAN (Y. T.). — Intérêt de l'observation par contraste de phase pour la micromanipulation. *Ann. I. P.*, 1949, 76, p. 471.
- MAXCY (K. F.). — Typhus fever in the United States. *Publ. Hlth. repts.*, 1926, 41, p. 2967.
- MEYER (B. J.) et MYER (R. K.). — Growth and reproduction of the cotton-rat, *Sigmodon hispidus hispidus*, under laboratory conditions. *J. Mammal.*, 1944, 25, p. 107-129.
- OLIVER-GONZALES (P.) et MORALES (F. H.). — Common antigens among filarial and other nematode parasites of Man. *J. Inf. Disease*, 1945, 77, p. 92-95.
- OLSON (T. A.) et DAHMS (R. G.). — Observations on the tropical rat-mite *Liponyssus bacoti*, as an ecto-parasite of Laboratory animals, and suggestions for its control. *Jl. Parasit.*, 1946, 32, p. 56-60.
- OTTO (G. F.) et MARREN (T. H.). — Filaricidal activity of substituted Phenyl arsenoxides. *Science*, 1947, 106, p. 105-107.
- OUDEMANS (A. C.). — Acarologische Aanteekeningen CXI. *Entomol. Berichten. Deel.*, 1931, 8, p. 312-331.
- PHILLIPS (J. H.). — Studies on the transmission of *Dirofilaria immitis* in Massachusetts. *Amer. J. Hyg.*, 1939, 29 (Sec. D), p. 121-129.
- RILEY. — The Tropical rat-mites, *Liponyssus bacoti*, in Minnesota. *Jl. Paras. Urbana*, 1940, 26, p. 423.
- SCOTT (J. A.). — A box-trap for cotton rats. *Science*, 1945, 102, p. 567.
- SCOTT (J. A.). — Observations on the rate of growth and maturity of *Litomosoides carinii*, a filarial worm of the cotton rat. *Jl. Parasit.*, 1946, 42 (suppl.), p. 570-573.
- SCOTT (J. A.). — Production of quantitative infections with the filariæ of the cotton rat. *Science*, 1947, 105, p. 437.
- SCOTT (J. A.) et CROSS (J. B.). — Tumor formation as a reaction to *Litomosoides carinii*, a filariid of the cotton rat. *J. Parasit.*, 1945, 31 (suppl.), p. 15-16.
- SCOTT (J. A.) et CROSS (J. B.). — A laboratory infection of the rat with filarial worms. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1946, 26, p. 849-855.
- SCOTT (J. A.), SISLEY (N. M.) et STEMBRIDGE (V. A.). — The susceptibility of cotton rats and white rats to *Litomosoides carinii* in relation to the presence of previous infection. *J. Parasit.*, 1946, 32, (suppl.), p. 15-16.
- SCOTT (J. A.), STEMBRIDGE (V. A.) et SISLEY (N. M.). — A method for providing a constant supply of tropical rat-mites : *Liponyssus bacoti*, infected with the cotton-rat filaria : *Litomosoides carinii*. *Jl. Parasit.*, 1947, 33, p. 138-143.
- SHELMIRE (B.) et DOVE (W. H.). — The tropical rat-mite, *Lyponyssus bacoti* (Hirst, 1914) the cause of a skin eruption of Man and a possible vector of endemic typhus fever. *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1931, 96, p. 579-584.
- SVIHLA (A.). — Life history notes on *Sigmodon hispidus hispidus*. *J. Mammal.*, 1929, 40, p. 352.
- VÁZ (Q.). — *Ackertia* gen. nov. For *Litomosa burgosi* de la Barrera, 1926, with notes on variations of *Litomosoides carinii* (Travassos 1919). *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1934, 28, p. 143-149.

- VOGEL (H.) et GABALDON (A.). — « Vestibulosestaria » eine neue Filarien-gattung aus Rattenarten. *Zentralbl. f. Bakt. Orig.*, 1932, 126, p. 119.
- WARREN (V. G.). — Studies on filariasis : V serological relationships between antigenic extracts of four nematodes. *Amer. Jl. Hyg.*, 1947, 45, p. 299-301.
- WEI-T'UNG LUI. — Isolation of typhus rickettsiæ from rat mites, *Liponyssus bacoti* in Peiping. *Amer. J. Hyg.*, 1947, 45, p. 58-66.
- WELCH (A. D.), PETERS (L.), BUDING (E.), VALK (A. Jr) et HIGASKI (A.). — A new class of antifilarial compounds. *Science, N. Y.*, 1947, 105, p. 486-488.
- WHARTON (D. R. A.). — Transplantation of adult filarial worms *Litomosoides carinii* in cotton-rats. *Science*, 1946, 12, p. 30-31.
- WHARTON (D. R. A.). — Further evaluation of the skin test for filariasis in Man, based on results obtained in the British Guiana. *Jl. Inf. Dis.*, 1947, 80, p. 117-120.
- WHARTON (D. R. A.). — Pathological changes in natural and expérimental filariasis in the cotton-rat. *Jl. Inf. Dis.*, 1947, 80, p. 307-318.
- WILLIAMS (R. W.). — The laboratory rearing of the tropical rat-mite, *Liponyssus bacoti* (Hirst). *J. Parasit.*, 1946, 32, p. 252-256.
- WILLIAMS (R. W.). — Studies on the life cycle of *Litomosoides carinii*, filariid parasite of the cotton-rat *Sigmodon hispidus littoralis*. *Jl. Parasit.*, 1948, 34, p. 24-43.
- WILLIAMS (R. W.) et BROWN (H. W.). — The development of *Litomosoides carinii*, filariid parasite of the cotton-rat in the tropical ratmite. *Science*, 1945, 102, p. 482-483.
- WILLIAMS (R. W.) et BROWN (H. W.). — The transmission of *Litomosoides carinii*, filariid parasite of the cotton-rat, by the tropical rat-mite, *Liponyssus bacoti*. *Science*, 1946, 103, p. 224.

SIMULIES DU CAMEROUN

Par P. GRENIER et J. RAGEAU (*)

Les simules étudiées dans ce travail ont été recueillies au cours des années 1948 et 1949. Les formes signalées sont au nombre de huit espèces et une variété. Parmi elles, deux nous ont paru devoir être considérées comme des espèces nouvelles, ce sont : *S. roubaudi* et *S. vargasi*. Les autres formes mentionnées sont *S. schoutedeni* Wanson, 1947, connue jusqu'ici du Congo Belge seulement, *S. alcocki* Pomeroy, *S. alcocki* var. *henrardi* Gibbins, *S. unicornutum* Pomeroy, *S. palmeri* Pomeroy, *S. ruficorne* Macquart, *S. damnosum* Théobald. Nous avons profité de l'occasion pour compléter la description des larves de trois de ces espèces : *S. unicornutum*, *S. alcocki* et *S. ruficorne*.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

Localement, ainsi qu'il résulte des renseignements recueillis sur place par l'un de nous (J. RAGEAU), les simulies ont reçu des noms divers. C'est ainsi qu'en langue Boulou, dans la région d'Ebolowa-Kribi, elles sont appelées « nya mendim » (buveuses d'eau) (*) alors que dans le dialecte Ewondo des indigènes de Yaoundé (compris dans presque tout le sud du Cameroun), elles se nommeraient « obik », les habitants ayant su les différencier des Culicoïdes qui sont connus sous le nom de « afik ».

S. roubaudi n. sp.

MALE. — Un individu obtenu d'éclosion à partir de la nymphe. Cet exemplaire ayant été conservé dans l'alcool, seuls les caractères morphologiques seront donnés ici.

Longueur : 1 mm. 5.

Antennes : les onze articles uniformément sombres.

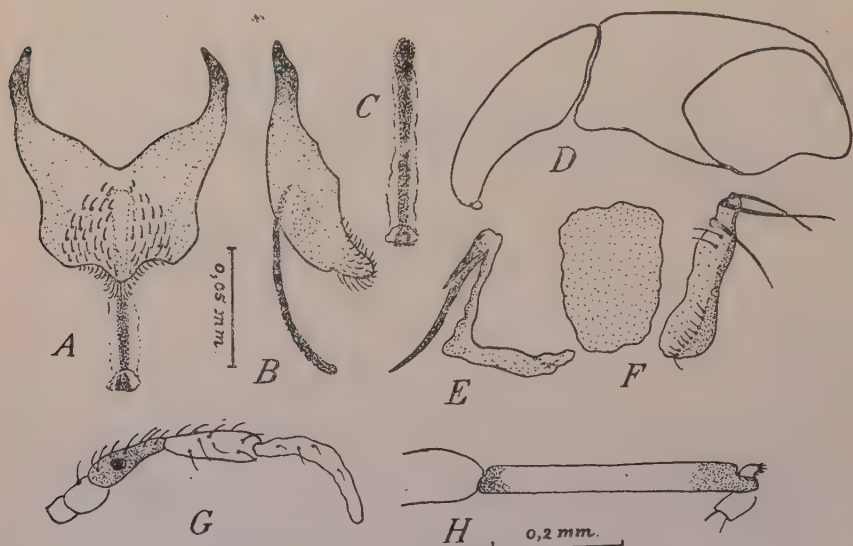


Fig. 1. — *Simulium roubaudi* n. sp. : A à F, appareil génital mâle ; A) pièce intercoxale et processus médian vus ventralement ; B) les mêmes pièces vues de profil ; C) processus médian ; D) coxite et clasper ; E) crochet paraméral ; F) cerque et 10^e tergite ; G) Palp. maxillaire mâle ; H) premier article du tarse de la patte III (mâle).

Palpes maxillaires (fig. 1, G) : le troisième segment est sombre, renflé dans sa partie basale et l'organe sensoriel apparaît sous l'aspect d'une petite tache circulaire.

Pattes : *Patte I* : coxa et trochanter assombris ; fémur noir à l'extrémité distale ; tibia clair dans sa partie moyenne, le 1/3 distal et le

(*) Ce terme paraît s'appliquer plus particulièrement à *S. damnosum*.

1/3 proximal sont noirs ; tarse : tous les articles noirs ; le premier est aussi large que le tibia. *Patte II* : le pigment noir présente la même répartition que précédemment. *Patte III* : coxa et trôchanter assombris, fémur noir dans son 1/4 distal : tibia : le 1/3 distal et le 1/3 proximal sont noirs ; 1^{er} article du tarse (fig. 1, H) long et étroit, noir aux extrémités, pédiculé marqué, calépala présent. tous les autres articles sont noirs.

Ailes : radius (R_1) portant des soies sur toute sa longueur, Cu_2 présentant une double courbure nette.

Terminalia : coxite allongé ; clasper s'effilant graduellement, assez semblable à celui de *S. johannæ* Wanson, 1947, et muni à son apex d'une seule dent (fig. 1, D). Pièce intercoxale (fig. 1, A et B) la forme générale rappelle celle observée chez *S. johannæ*, mais paraît moins échancrée en son milieu, entre les deux processus basaux, que chez cette dernière espèce. Processus médian long et étroit (fig. 1, C). Crochets paraméraux longs et aciculés (fig. 1 E) ; chacun se compose d'une longue dent fortement chitinisée et d'une dent beaucoup plus courte, difficile à voir. Ce dernier caractère, qui n'existe pas chez *S. johannæ*, se trouve, d'après Wanson, chez *S. vangilsi* Wanson et *S. cervicornutum* Pomeroy. Chez *S. roubaudi* cependant, l'épine basale est beaucoup plus courte que chez *S. vangilsi* et rappelle beaucoup celle existant chez *S. cervicornutum* ainsi que le figure POMEROY (*). Cerques (fig. 1, F) allongés portant cinq soies, dont trois très longues en avant et une rangée de dix petites soies en arrière.

NYPHE. — L'appareil respiratoire (fig. 2, A) est très caractéristique. Long de 2 mm. 8, il se compose, de chaque côté, d'une houppe de 10 filaments grêles, répartis suivant la formule 2-3-5, comme chez *S. johannæ*, mais présentant des différences notables avec cette dernière espèce. Ainsi, alors que chez *S. johannæ* les 10 filaments (si nous nous reportons au dessin de Wanson) sont d'égale longueur et d'égale épaisseur, chez *S. roubaudi*, au contraire, les longueurs des différents filaments (que nous avons pu obtenir intacts) ne sont pas les mêmes : dans un plan à peu près parallèle au plan du support, sont disposés 3 filaments très longs, nettement plus gros que les autres qui sont très grêles, courts et disposés dorsalement par rapport aux trois premiers filaments. Une autre différence avec *S. johannæ* s'observe dans la disposition du groupe comprenant 5 filaments grêles : chez *S. roubaudi*, les filaments secondaires donnent, le premier, 3 filaments naissant sensiblement au même niveau et le second, 2 filaments naissant à la même hauteur que les trois précédents (fig. 2, A). Chez *S. johannæ*, au contraire, on observe que l'un des 3 filaments portés par le premier des filaments secondaires naît presque à la base du filament secondaire.

Tête et thorax : nombreux tubercules tégumentaires discoïdes très nets ; trichomes longs et simples.

Abdomen : une paire d'épines terminales de taille moyenne est située

(*) POMEROY, en effet, avait représenté correctement cet aspect sur sa figure des terminalia de *S. cervicornutum* : ce caractère, ainsi que le fait remarquer Wanson, devait passer inaperçu de GIBBS, qui ne le mentionne pas dans la description qu'il fait de *S. cervicornutum*.

sur la face dorsale du dernier segment. La disposition des crochets sur les faces dorsale et ventrale est représentée sur la figure 2, D.

COCON. — Large, de texture grossière, en poche simple, avec une logette interne. L'ouverture présente dorsalement un prolongement médian, assez court, mais pas arrondi comme WANSON le représente (fig. 20) chez *S. johannæ*.

LARVE. — Longueur, au dernier stade : 4 mm. Coloration générale claire.

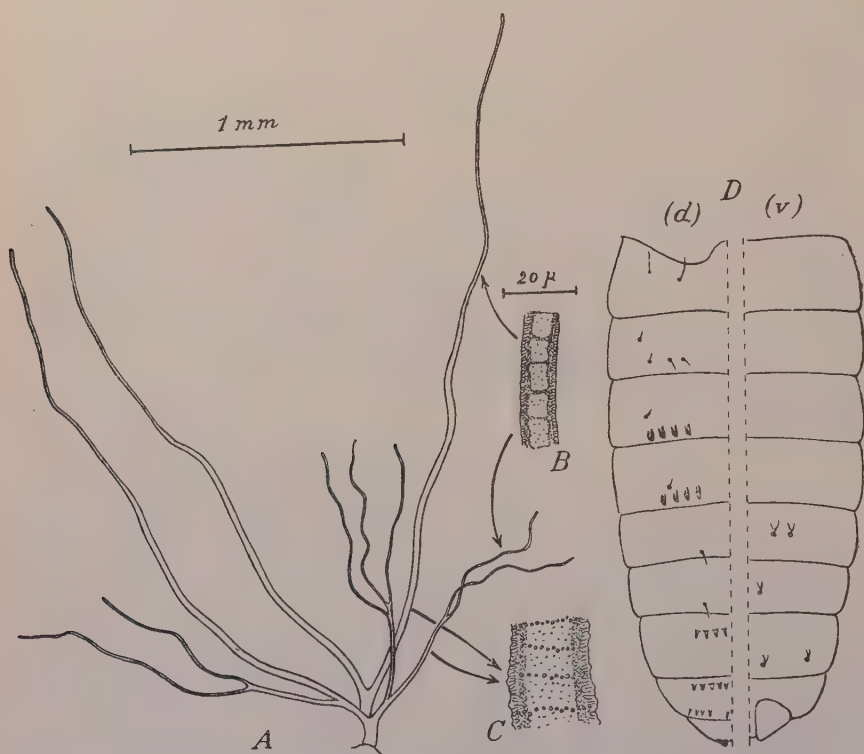


Fig. 2. — *Simulium roubaudi* n. sp. Nympe : A, B, C, appareil respiratoire ; D) répartition des crochets et des soies sur l'abdomen, (d) du côté dorsal, (v) du côté ventral.

Tête : l'échancrure céphalique est bien nette, arrondie en avant, bordée par une aire pigmentée et s'étendant jusqu'à la moitié de la distance comprise entre le bord postérieur de la capsule céphalique et la base du submentum (fig. 3, A). **Submentum** denté en avant et portant latéralement cinq denticulations et trois épines, les deux antérieures plus puissantes (fig. 3, B). **Mandibule** : processus *tp* constitué de deux dents, l'antérieure plus puissante (fig. 3, C). **Prémandibule** : l'éventail principal comprend une vingtaine de baguettes. **Antenne** : de teinte claire ; constituée de trois articles, le second plus court que chacun des deux autres (fig. 3, D).

Abdomen : pas d'écaillés ni d'épines sur le tégument dorsal de la partie postérieure. Une paire de fortes papilles ventrales, coniques, à l'extrémité de l'abdomen. Sclérite anal comme sur la figure 3, E, pas de sclérite latéral comme celui existant chez *S. unicornutum* (cf. fig. 9, C).

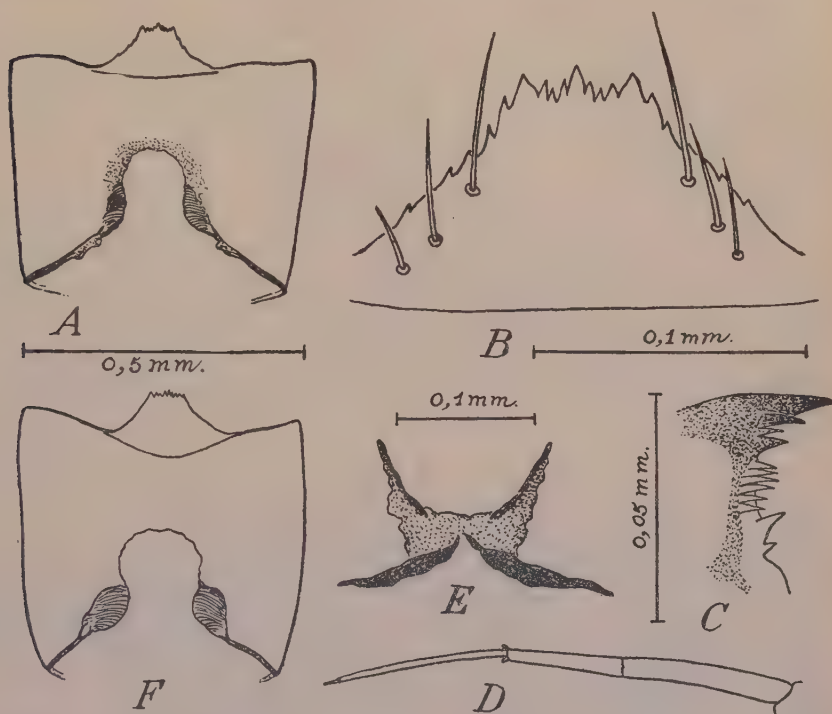


Fig. 3. — *Simulium roubaudi* n. sp. Larve (A à E) : A) échancrure ventrale de la capsule céphalique ; B) submentum ; C) mandibule ; D) antenne ; E) sclérite anal ; F) *Simulium alcocki* (larve) ; échancrure ventrale de la capsule céphalique.

L'espèce est dédiée respectueusement à M. le professeur ROUBAUD, de l'Institut Pasteur de Paris.

Provenance. — Ruisseau à 6 km. de Yaoundé, le long de la route Yaoundé-Douala, à l'entrée du village de Nkol-Bisson, altitude approximative : 750 m. ; 2 larves au dernier stade ; 2 nymphes (1^{er} décembre 1948) ; 5 nymphes et 3 dépouilles nymphales (11 juin 1949).

Ces larves et nymphes étaient accompagnées par les formes larvaires et nymphales des espèces suivantes : *S. unicornutum*, Pomeroy, *S. schoutedeni* Wanson, *S. alcocki* Pomeroy, *S. alcocki* var. *henrardi* Gibbins, *S. palmeri* Pomeroy.

L'espèce prédominante dans ce gîte était, de beaucoup, *S. unicornutum*. Voici pour un prélèvement les proportions notées :

S. unicornutum (48 nymphes + très nombreuses larves); *S. palmeri* (5 nymphes), *S. alcocki* (4 nymphes); *S. roubaudi* (3 nymphes); *S. alcocki* var. *henrardi* (1 nymphe).

Le gîte était constitué par un ruisseau au lit étroit, au cours assez rapide, mais obstrué par une végétation abondante (graminées), le cachant presque. Le fond était, par endroits, sableux ou latéritique. Larves et nymphes se tenaient sur les herbes et surtout sur les feuilles et les branches tombées dans le courant; aucune n'a été trouvée sur les pierres ou les bancs rocheux. Température de l'eau (à 11 heures du matin) : 22° C.

S. vargasi n. sp.

MALE. — Les deux exemplaires en notre possession ayant été disséqués à partir de nymphes prêtes à éclore, seuls les caractères morphologiques des terminalia seront décrits ici.

Terminalia : coxite allongé (fig. 4, A) un peu plus long que le style (clasper); ce dernier est étroit et porte, sur sa face latéro-dorsale, deux ou trois fortes soies rapprochées, il s'amincit progressivement

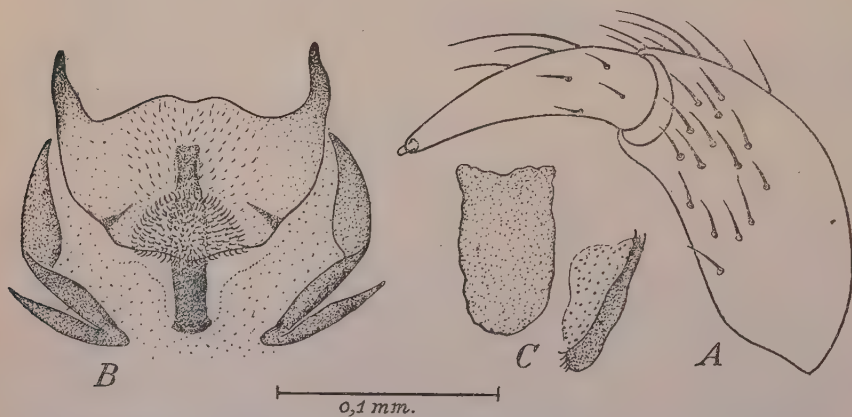


Fig. 4. — *Simulium vargasi* n. sp. Appareil génital mâle : A) coxite et clasper; B) pièce intercoxale, processus médian et crochets paraméraux vus ventralement; C) cerque et 10^e tergite.

jusqu'à son extrémité distale qui est munie d'une seule dent translucide. *Pièce intercoxale* (fig. 4, B) : se présente en vue ventrale, sous la forme d'une large plaque recouverte, sur toute sa partie médiane, de soies courtes et à son bord distal, de soies plus longues disposées sur une aire en demi-cercle; une paire d'épaississements chitinisés renforce latéralement cette région, comme chez *S. alcocki* (cf. GIBBINS, 1936, p. 143). Processus médian long et de largeur moyenne. Crochets paraméraux puissants constitués chacun d'une seule forte dent. Cerques et 10^e tergite allongés, ce dernier à peu près rectangulaire (fig. 4, C).

NYMPHE. — *Appareil respiratoire* (fig. 6) : très caractéristique, comprenant, de chaque côté du thorax, une hampe robuste et rigide, dont la longueur est approximativement celle du corps de la nymphe. L'aspect dorsal et latéral de cet appareil, sur la nymphe, est donné par les figures 5, A et B. Chaque hampe porte de nombreux filaments grêles, translucides, au nombre de 16 (fig. 6, A) ou parfois de 15 (fig. 6, B et C). La disposition de ces filaments est constante pour les groupes situés sur la partie inférieure de la hampe : on observe d'abord un filament isolé et, au-dessus de celui-ci, se détache un tronc court; d'où part un filament unique, puis, un peu plus haut, deux autres filaments grêles.



Fig. 5. — *Simulium vargasi* n. sp. Nymphe : A) nymphe et cocon en vue dorsale ; B) en vue latérale.

L'arrangement des filaments naissant au-dessus de ceux dont il vient d'être question, ne paraît pas aussi constant. En effet, chez une des nymphes examinées, qui présentait au total 15 filaments grêles au lieu de 16, nous avons pu noter de légères différences en comparant l'appareil de droite à celui de gauche (fig. 6, B et C). L'ornementation de la paroi de la hampe est constituée par un réseau à mailles irrégulières (fig. 6, D).

Tête et thorax : tégument recouvert de tubercules discoïdes peu nombreux ; trichomes simples.

Abdomen. Dorsalement : sur le quatrième et le cinquième segment, une rangée de huit crochets disposés en deux groupes de quatre de part et d'autre de la ligne médiane ; sur les septième, huitième et neuvième segments, une rangée d'épines tournées vers l'arrière ; à l'extrémité du neuvième segment, une paire d'épines de taille moyenne. *Ventrale-*

ment : quatre crochets sur le cinquième segment ; deux crochets sur les sixième et septième segments.



Fig. 6. — *Simulium varqasi* n. sp. Appareil respiratoire de la nymphe.
A) exemplaire à 16 filaments ; B) et C) exemplaire à 15 filaments.

Cocon (fig. 5). — *Longueur* : 4 mm. environ. En forme de poche simple, avec logette interne. Un prolongement médian dorsal à l'ouverture, qui n'est pas renforcée par un tissage plus serré.

Cette nymphe nous paraît devoir être rapprochée de celle de quelques espèces africaines déjà connues : *S. mac mahoni* de Meillon, 1940 (= *S. altipartitum* Roubaud et Grenier, 1943 (*)), *S. phoroniformis* de Meillon, 1937, *S. bequaerti* Gibbins, 1936 (b) et *S. hissetteum* Gibbins, 1936 (b). C'est surtout de cette dernière espèce, connue du Congo Belge, que *S. vargasi* est le plus proche. Cependant, la répartition des filaments secondaires sur la hampe et la différence d'aspect de l'extrémité distale de celle-ci (arrondie chez *S. hissetteum*, divisée chez *S. vargasi*) permettent de différencier les deux formes.

LARVE. — *Longueur* au dernier stade : 6 mm. *Tête* : de teinte claire, avec pratiquement pas de taches pigmentaires discernables sur le fronto-clypéus, ni latéralement sur les plaques épicroaniales; pas de « sourcil »

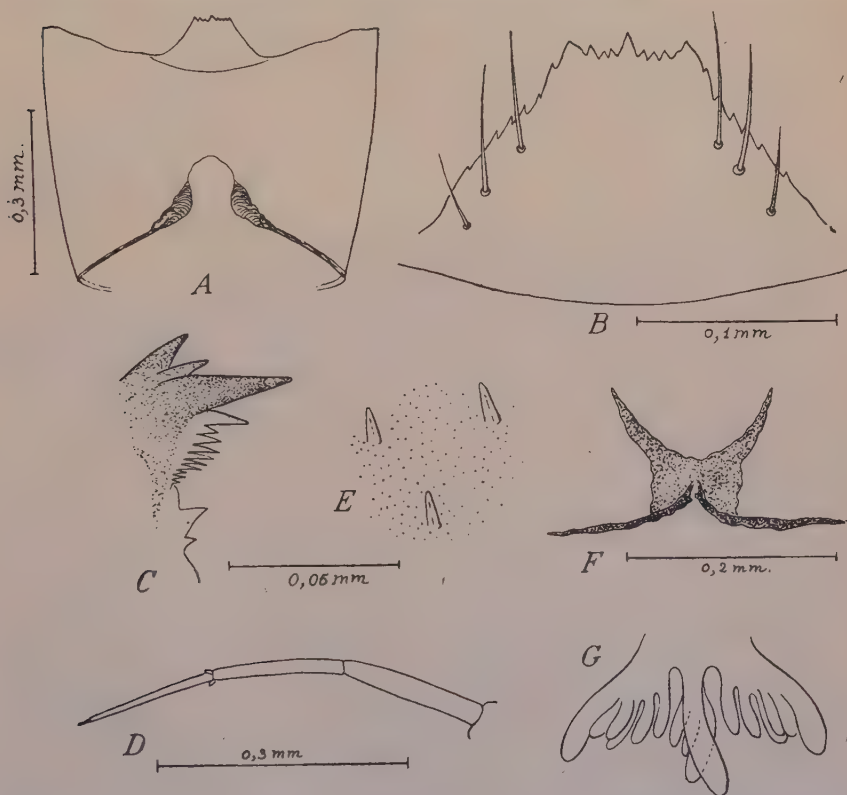


Fig. 7. — *Simulium vargasi* n. sp. Larve : A) échancrure ventrale de la capsule céphalique ; B) submentum ; C) mandibule ; D) antenne ; E) écailles tégumentaires de la région dorsale de l'abdomen ; F) sclérite anal ; G) papilles rectales.

(*) Cette espèce, décrite pendant la guerre, dans l'ignorance du travail de MEILLON, doit être considérée en effet comme synonyme de *S. macmahoni* de M.

au-dessus des taches oculaires. Echancrure ventrale n'atteignant pas la moitié de la distance séparant la bordure postérieure de la tête de la base du submentum (fig. 7, A). *Submentum* et *mandibule* : comme sur la figure 7 B et C. *Antenne* : légèrement plus longue que la hampe de la prémandibule et constituée de 3 articles de longueur sensiblement égale (fig. 7, D).

Abdomen : pigmentation brunâtre ; la partie dorsale paraît annelée, cet aspect étant dû au fait que chaque segment présente une zone pigmentée, séparée de celle du segment précédent et du segment suivant par une zone claire aussi large que la bande pigmentée. La paroi dorsale de la partie terminale renflée de l'abdomen est recouverte d'épines (fig. 7, E). Une paire de papilles ventrales coniques, à l'extrémité de l'abdomen. Sclérite anal comme sur la figure 7, F, pas de petit sclérite latéral.

Papilles rectales : chaque papille latérale porte 5 à 6 digitations secondaires, alors que la papille médiane en porte seulement 3 (fig. 7, G).

L'espèce est dédiée, en amical hommage, au docteur L. VARGAS, Chef du laboratoire d'entomologie, à l'Institut d'Hygiène et des Maladies tropicales de Mexico.

Provenance. — 5 nymphes et 50 larves, 30 km. à l'Est de Yokadouma, dans un torrent coupant la piste, dite des « Bidjoukis », se dirigeant vers Nola (Oubangui). Le gîte était situé à 650 m. d'altitude environ, dans un torrent au lit constitué de rochers (gneiss) sur lesquels se tenaient les larves et les nymphes.

S. schoutedeni Wanson, 1947.

Cette espèce n'a été signalée jusqu'ici que du Congo Belge, dans la région de Banningville, par WANSON. D'après cet auteur, les larves et les nymphes se trouvent dans des rivières à cours rapide et se tiennent dans des endroits où la vitesse du courant atteint 1 m. à la seconde. Elles sont souvent accompagnées par celles de *S. unicornutum*, *S. cervicornutum*, *S. griseicolle* et sont fixées sur des feuilles et des branches d'arbres. Les nymphes sont plutôt rares.

Les nymphes trouvées à Yaoundé possèdent un appareil respiratoire correspondant tout à fait à la figure que donne WANSON. Le tégument céphalique et thoracique présente des tubercules discoïdes nombreux et des trichomes simples. Les espèces accompagnatrices étaient ici : *S. unicornutum*, *S. alcocki*, *S. alcocki* var. *henrardi*, *S. palmeri*, *S. roubaudi* n. sp. Les caractéristiques écologiques sont les mêmes que pour *S. roubaudi* n. sp. (voir plus haut).

Provenance. — Yaoundé, ruisseau sur la route Yaoundé-Douala (km. 6) à l'entrée de Nkol-Bisson : 5 nymphes (décembre 1948, J. RAGEAU).

S. alcocki Poméroy.

S. alcocki var. *henrardi* Gibbins.

LARVE. — La description de la larve de *S. alcocki* a été donnée dans un travail antérieur (ROUBAUD et GRENIER, 1943). La présence de nombreuses écailles sur la face dorsale de la partie renflée de l'abdomen avait été signalée alors, en indiquant que ces écailles étaient de deux types différents : les unes larges à leur bord distal, et se terminant par 3 à 4 denticulations acérées, les autres renflées dans leur partie moyenne et s'effilant à leur extrémité. L'examen de larves au dernier stade (devant donner des nymphes à 7 filaments) provenant de Yaoundé, nous a montré que les écailles abdominales étaient en réalité *toutes du même type denticulé*, l'aspect filiforme décrit est dû à ce que certains éléments se présentent de champ au lieu de se présenter à plat. Nous donnons également l'aspect de l'échancrure ventrale de la capsule céphalique (fig. 3, F).

La nymphe de *S. alcocki* possède un appareil respiratoire dont les 7 filaments sont disposés suivant la formule 2-3-2. GIBBINS (1941), dans sa dernière publication, a, sans en donner de dessin, décrit la nymphe de la variété *henrardi* qui est caractérisée par un appareil respiratoire répondant à la formule 2-4-2. Cet auteur rapportait alors cette forme à l'espèce signalée de Gbanga (Liberia) par BEQUAERT (1930), opinion qui fut partagée ultérieurement par WANSON et HENRARD (1944).

Nous n'avons pas eu la possibilité d'examiner les exemplaires déterminés par GIBBINS, mais, si nous nous reportons au dessin donné par BEQUAERT, il nous semble que les nymphes décrites par ce dernier correspondent plutôt à celles de *S. schoutedeni* décrites plus tard par WANSON (1947). En effet, chez les deux formes, le pédoncule commun portant les 8 filaments respiratoires est très long, ce qui n'apparaît ni chez les nymphes de *S. alcocki* ni chez celles possédant 8 filaments, trouvées à Yaoundé et que nous pensons être celles de la variété *S. henrardi*.

A propos de cette espèce et de sa variété, nous rapporterons les observations suivantes : dans les récoltes que nous avons examinées, nous avons trouvé parfois, dans le même gîte, un mélange de nymphes à 7 filaments (2-3-2) et de nymphes à 8 filaments (2-4-2). Ainsi, dans le prélèvement fait à Mvog-Ada (rivière Mfoundi) la proportion était la suivante : 14 exemplaires à 7 filaments pour 36 à 8 filaments. Nous devons ajouter que parmi ces dernières, la plupart possédaient 8 filaments d'égale longueur, alors qu'un petit nombre (3 exemplaires) possédaient au contraire, sur l'appareil de

droite et sur celui de gauche, un filament surnuméraire rudimentaire (fig. 8). Enfin certains individus (4 exemplaires) portaient d'un côté 8 filaments et de l'autre côté 7 filaments seulement.

Provenance. — 1° Ruisseau du quartier Melen à Yaoundé. 7 nymphes de *S. alcocki* (11 juillet 1949, J. RAGEAU).

2° Affluent de la rivière Mfoundi, quartier de Mvog-Ada, à Yaoundé, en plein village indigène. Très nombreuses larves et nymphes dans un ruisseau à fond sableux ou latérique, recouvert par un tapis serré de plantes aquatiques; courant modéré; température de l'eau (vers 16 heures): 28° C. Les indigènes ne se plaignent pas d'être piqués et n'ont jamais remarqué l'existence des insectes adultes (*) (11 juillet 1949, J. RAGEAU). Les nymphes appartenaient aux deux formes (*S. alcocki* et ce que nous croyons être la variété *henrardi*), dans la proportion signalée plus haut.

3° Ruisseau sur la route Yaoundé Douala (km. 6), à l'entrée de Nkol-Bisson (1 décembre 1948, J. RAGEAU).

S. unicornutum Pomeroy.

Ainsi que le font remarquer WANSON et HENRARD (1944) les nymphes de cette espèce présentent un polymorphisme assez remarquable, intéressant l'appareil

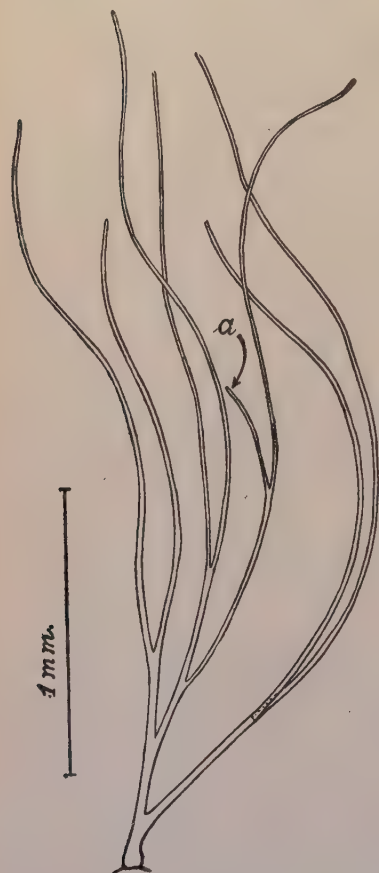


Fig. 8. — *Simulium alcocki* var. *henrardi* (?). Appareil respiratoire de certains exemplaires.

reil respiratoire et consistant en des différences dans les longueurs respectives des branches supérieure (dorsale) et inférieure (ventrale) de la branchie. A Yaoundé, dans une même station, nous avons constaté la présence de nymphes dont chaque appareil respiratoire

(*) GIBBINS (1941) rapporte que cette petite similie a été observée se nourrissant sur des volailles.

affectait la forme d'un J ; chez certaines la branche ventrale de ce J était nettement plus courte que le corps de la nymphe et la longueur de la branche dorsale était sensiblement égale au $1/3$ de la longueur de tout l'appareil respiratoire. D'autres nymphes correspondaient au type trouvé à Léopoldville par les auteurs belges et qui, d'après la figure, nous paraît correspondre à la forme décrite de l'Uganda par GIBBINS (1935, p. 239). Chez ces dernières la branche ventrale de la branchie est plus longue que la nymphe et la branche dorsale représente le $1/4$ de la longueur totale du filament. Dans ce gîte nous n'avons pas trouvé de nymphes correspondant au type original décrit par POMEROY (1920-1922) et présentant un tube respiratoire en U constitué de deux branches sensiblement égales. Nous n'avons pas trouvé non plus d'exemplaires correspondant au type décrit sous le nom de *S. wolfsi* par WANSON et HENRARD (1944) et assimilé plus tard par WANSON (1947) à *S. unicornutum*. Par contre, dans cette même récolte, certaines nymphes possédaient un tube respiratoire plus renflé dans sa partie moyenne.

Tout ceci fait apparaître l'existence, chez cette espèce, de variations individuelles ou peut être même locales. Cependant faut-il se hâter de considérer certaines formes voisines de *S. unicornutum* comme de simples « variétés » de cette espèce ? WANSON et HENRARD dans leur description de *S. wolfsi* notaient des différences de coloration entre les imagos de cette espèce et ceux de *S. unicornutum*. Faut-il rappeler que chez d'autres Diptères, par exemple chez les *Culicidæ* et les *Drosophilidæ*, on a donné le statut d'espèce à des formes à peu près, ou même complètement, indistinctes morphologiquement, mais présentant des différences biologiques et physiologiques bien tranchées ? Il nous semble que pour certaines espèces de simules africaines, dont la dispersion géographique est considérable, il serait intéressant de déterminer si des formes se présentant, en certaines régions, comme de simples variations individuelles, ne sont pas, en d'autres régions, des formes locales bien individualisées.

La description de la larve au dernier stade a été donnée par GIBBINS (1936 a) ; cependant certains caractères n'ont pas été signalés par cet auteur. Nous les mentionnerons ici, car ils pourront aider éventuellement à l'établissement d'une clef de détermination. Ce sont les suivants :

- 1° La forme de l'échancrure ventrale de la capsule céphalique (fig. 9, A).
- 2° L'existence de chaque côté du disque de fixation, au-dessus de la couronne de crochets, d'un petit sclérite latéral (*Scl.*, fig. 9, C).
- 3° L'aspect des nombreuses écailles spatulées recouvrant la paroi dorsale de la partie renflée de l'abdomen. GIBBINS (fig. 21, e) les a représentées sans trace de denticulation, à leur extrémité distale, alors que chez

les larves provenant de Yaoundé, le bord distal de chaque écaille présente l'aspect dessiné sur la figure 9, D.

4° La forme des dents inférieures (processus *tp*) du bord interne de la mandibule (fig. 9, B) : celles-ci sont moins acérées que chez les exemplaires étudiés par GIBBINS.

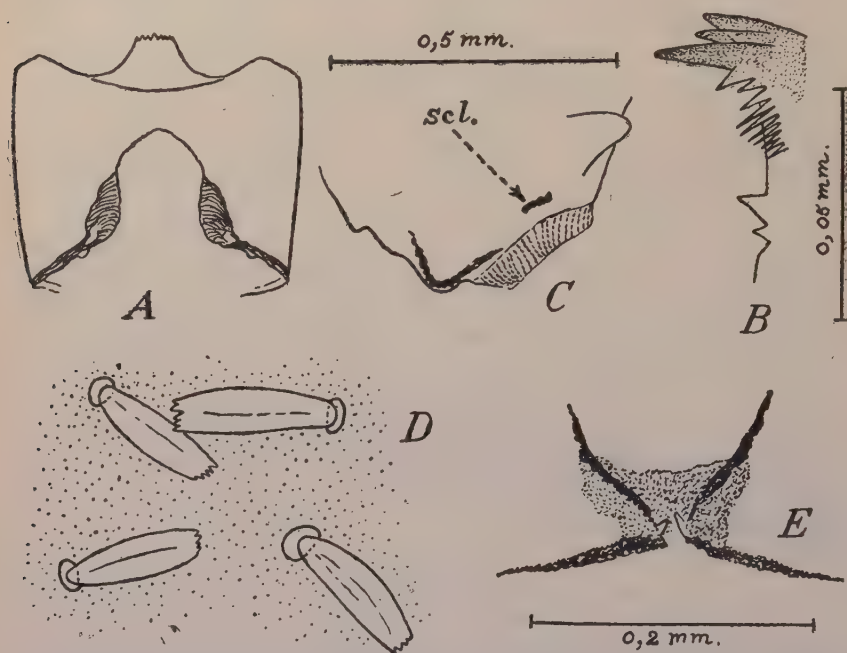


Fig. 9 — *Simulium unicornutum* Pom. Larve : A) échancrure ventrale de la capsule céphalique ; B) mandibule ; C) extrémité abdominale vue latéralement ; D) écailles tégmentaires de l'abdomen ; E) sclérite anal.

Provenance. — Ruisseau de Nkol-Bisson sur la route de Yaoundé-Douala, très nombreuses larves et nymphes (1^{er} décembre 1948 et 11 juin 1949, J. RAGEAU), en compagnie des espèces signalées précédemment (voir à *S. roubaudi*).

S. palmeri Pomeroy.

Cette similie, dont le mâle, la femelle et l'appareil respiratoire de la nymphe ont été décrits par POMEROY (1920-1922), n'a jamais été signalée que de l'Ouest africain (Nigeria, 15 janvier 1921, POMEROY ; Sierra Leone, riv. Sawa, D. B. BLACKLOCK). Nous faisons connaître un autre point de capture : 5 dépouilles nymphales de

cette forme ont été trouvées dans le prélèvement provenant du ruisseau de Nkol-Bisson, le long de la route Yaoundé-Douala (voir précédemment à *S. roubaudi*).

S. ruficorne Macquart.

La dispersion géographique considérable de cette espèce banale est bien connue, ainsi que la rhéophilie peu marquée de ses formes larvaires, mais on ne sait rien concernant la biologie des imagos. Trois gîtes larvaires ont été découverts à Yaoundé. Nous complétons, comme suit, la description de la larve déjà donnée par GIBBINS (1936).

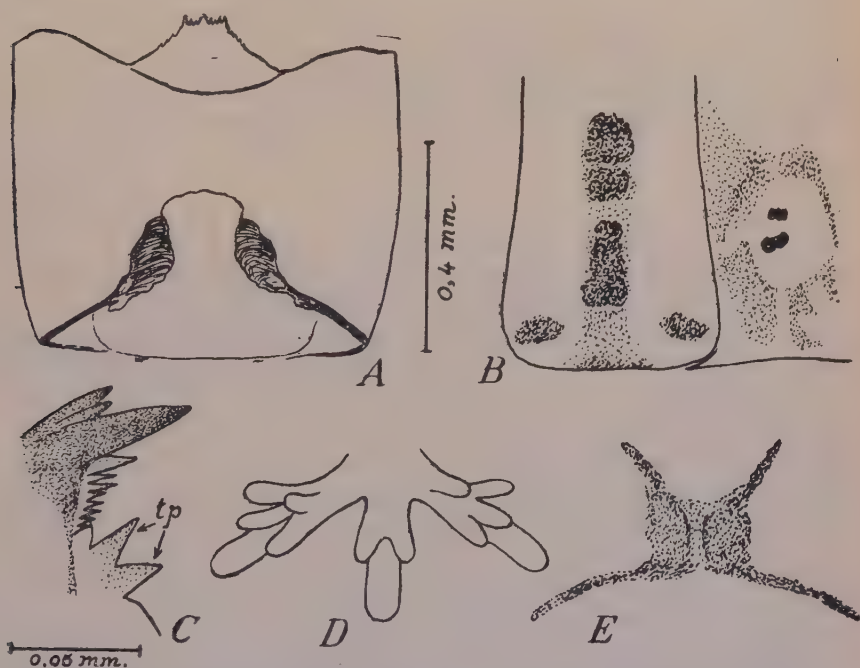


Fig. 10. — *Simulium ruficorne* Macq. Larve : A) échancrure ventrale de la capsule céphalique; B) ornementation du frontoclypéus et de la plaque épicroanale; C) mandibule; D) papilles rectales; E) sclérite anal.

1° L'échancrure ventrale de la capsule céphalique est représentée sur la figure 10, A.

2° Les denticulations inférieures du bord interne de la mandibule (processus *tp*) sont un peu différentes (fig. 10, C) de celles figurées par GIBBINS pour les larves de l'Uganda.

3° Les papilles rectales sont différentes chez les larves de Yaoundé. En effet, GIBBINS (p. 235) indique dans sa description « branchies anales comme chez *S. hirsutum* » c'est-à-dire qu'elles présentent, si nous nous reportons à la description de cette espèce, une digitation médiane simple alors que chaque digitation externe porte une petite projection latérale en forme de pince. Les branchies rectales des larves de Yaoundé sont ainsi constituées : la digitation médiane porte une paire de petites projections basales et chaque digitation externe porte 4 petites digitations (fig. 10, D).

Provenance. — a) Ruisseau Mingoa, à Yaoundé, dans la ville même (altitude : 750 m.). Ce cours d'eau traverse la route Yaoundé-Kribi. Dans le ruisseau lui-même et dans les drains du marécage environnant, très nombreuses larves et nymphes fixées sur les plantes aquatiques (graminées et *Ottelia ulvifolia* Walp (*)), les feuilles et les rameaux d'*Eucalyptus* tombés dans le cours d'eau. Celui-ci a peu de profondeur (20 cm. environ) ; c'est un cours d'eau lent sauf aux endroits où se produisent de petites déclivités. La végétation est abondante seulement sur les fonds sableux ou argileux. Sur les seuils rocheux où la profondeur est très faible (5 à 15 cm.) la température de l'eau atteint 29° à 14 heures, les simules paraissent localisées aux endroits où la température, à la même heure, n'est que de 26° à 27°. L'eau est très riche en matières organiques, le ruisseau étant utilisé par les indigènes comme latrine et comme égoût (11 juin 1949, J. RAGEAU).

b) Ruisseau Ekozoa, à Yaoundé, quartier Briqueterie, courant lent, température de l'eau : 25° ; en compagnie de *S. alcocki*.

c) Quelques nymphes dans un « ruisseau » le long de la route Yaoundé-Douala (km. 4). Ce ruisseau constitué par des eaux de ruissellement est de faible profondeur (20 cm.). Le fond est argileux ou latéritique, le courant très lent, la température de l'eau atteint 20°C, vers 16 heures (2 avril 1946, J. RAGEAU).

S. damnosum Theob.

Quatre points de capture sont à signaler :

1° Bac de la rivière Sanaga, près des chutes de Nachtigal, sur la route Yaoundé-Bafia, à 72 km. de Yaoundé ; dans le voisinage du fleuve, de très nombreuses femelles attaquent l'homme. Les gîtes larvaires se trouvent vraisemblablement dans les chutes ou près de celles-ci, mais ces gîtes sont difficilement accessibles, en raison de la violence du courant et de la végétation inextricable

(*) Famille : *Hydrocharitaceæ*.

défendant les abords du fleuve; celui-ci coule, dans cette région, sur un fond rocheux dépourvu de végétation sauf sur les rives (J. RAGEAU, 14 novembre 1948; Docteur P. ROUSSEL, 6 mai 1948);

2° Au bac de la rivière Dibamba, à 25 km. de Douala. Nombreuses femelles, très agressives, aux abords du fleuve. Les larves doivent se trouver dans celui-ci, mais ceci n'a pu être vérifié, car une très abondante végétation interdit l'accès des rives (18 août 1948, J. RAGEAU). Un foyer d'onchocercose a été signalé en 1937 dans cette région;

3° Bégui, près Bafia, aux abords de la rivière Okoué (29 août 1949, J. RAGEAU); nombreuses femelles très agressives;

4° Yangben, 45 km. de Bafia, aux abords de la rivière Aouanga; nombreuses femelles piquant l'homme (4 septembre 1949, J. RAGEAU).

*Institut Pasteur, Paris.
Service général d'Hygiène mobile
et de Prophylaxie, Yaoundé.*

BIBLIOGRAPHIE

- BEQUAERT (J.). — Simuliidæ, in *The African republic of Liberia and the Belgian Congo*, Harvard. Univ. press, Cambridge, 1930, p. 856-858.
- GIBBINS (E. G.). — Uganda Simuliidæ. *Trans. Roy. ent. Soc. London*, 1936 (a), 85, p. 217-242.
- GIBBINS (E. G.). — Congo Simuliidæ. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1936 (b), 30, p. 133-150.
- GIBBINS (E. G.). — Notes on the Ethiopian Simuliidæ III. *East Afr. Med. Jl*, 1941, 18, p. 210-218.
- MEILLON (B. DE). — On the Ethiopian Simuliidæ. *Bull. ent. Res.*, 1930, 21, pt. 2, p. 185-200.
- MEILLON (B. DE). — New Simuliidæ from Kenya. *East Afr. Med. Jl*, 1940, 16, p. 446-449.
- POMEROY (A. W.). — New species of African Simuliidæ and further studies on the early stages. *Bull. ent. Res.*, 1923, 12, p. 457-463.
- ROUBAUD (E.) et GRENIER (P.). — Simulies de l'Ouest africain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1943, 36, p. 281-311.
- WANSON (M.). — Simulies congolaises élevées dans la région de Banningville et description d'espèces nouvelles. *Rev. Zool. et bot. afric.*, 1947, 40, p. 195-218.
- WANSON (M.) et HENRARD (C.). — Les Simulies de Léopoldville. Description d'espèces nouvelles. *East Afr. Med. Jl*, 1944, 21, p. 34-47.

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR

SÉANCES DU 5 JUILLET 1949

Résumé des communications présentées.

M. DE LOSTALOT : *Deux observations de « cœur en accordéon »* (présentation de clichés).

L'auteur attire l'attention sur trois points :

- 1° Variations considérables du volume de l'aire cardiaque ;
- 2° Nécessité en présence de troubles fonctionnels cardiaques pouvant passer pour banaux de pratiquer un examen radiologique ;
- 3° Efficacité spectaculaire d'un traitement prolongé par la Bévitine et l'ouabaine intraveineuses.

Problème étiologique : Possibilité de béri-béri à forme cardiaque pure (absence d'œdèmes et de signes neurologiques).

Discussion. — M. VEYRE fait remarquer que le fait que des doses faibles de Bévitine aient amené une telle amélioration est en faveur de l'origine avitaminosique de l'affection mais que la seule preuve qu'on pourrait lui apporter serait celle de l'hyperpyruvicémie seul test actuellement reconnu du béri-béri.

M. M. PAYET. Le paludisme ne serait-il pas entré en cause ?

M. DE LOSTALOT répond par la négative puisque le malade ne présente ni grosse rate ni hématozoaires dans le sang.

M. VEYRE et Mme NAULEVADE : *Deux cas d'hétérotaxie avec des radiographies très démonstratives.*

M. P. VEYRE et P. RAZAFINIMANANA : *Etude statistique de crâne de nouveau-nés malgaches.*

P. VEYRE et P. RAZAFINIMANANA ont étudié 174 crânes de nouveau-nés malgaches à terme. Les auteurs estiment que les indications d'interventions dans les bassins rétrécis ou limite restent les mêmes qu'en Europe.

M. H. JOURNE : *Hémorragie protubérantielle de cause indéterminée chez un enfant de 9 ans.*

M. H. JOURNE et RAHARIJAONA : *Image radiologique d'un cas de diverticule duodénal.*

SÉANCE DU 2 AOUT 1949

M. DE LOSTALOT : *Présentation d'un cas de cirrhose paludéenne.*

Discussion. — M. RADAODY-RALAROSY demande si l'auteur a déjà observé des cas de cirrhose bronzée ?

M. DE LOSTALOT répond par la négative.

MM. P. VEYRE et RAHARIJAONA : *Présentation d'une forme osseuse de la maladie de Recklinghausen.*

Présentation de clichés d'une ostéite fibro-kystique avec lésions osseuses généralisées (crâne, clavicules, côtes, tibias, cubitus) évoluant depuis trois ans.

MM. BAJOLET, GONNET, PETIT et ROBINSON : *Disjonction cranio-faciale traumatique* (présentation de malades et de clichés).

M. H. JOURNE : *Artérite oblitérante des extrémités des quatre membres. Coexistence de vitiligo* (présentation de malade). Discussion pathogénique.

Discussion sur les rapports entre cette atteinte vasculaire diffuse et le vitiligo dans la pathogénie desquels on attribue dans les deux cas une origine neuro-végétative. Existence possible à la base d'un trouble endocrinien surrénal. Remarques sur l'absence de l'hypertension artérielle.

SÉANCE DU 6 SEPTEMBRE 1949

M. H. JOURNE : *Nouveau cas d'arachnoïdite de la fosse cérébrale postérieure*. Observation clinique. Présentation de pièces anatomiques.

Discussion. — M. DE LOSTALOT.

M. DE LOSTALOT : *Observation d'un syndrome de Fiessinger-Leroy*.

Discussion. — MM. JOURNE, LEPAGE, RADAODY-RALAROSY, VEYRE et COURDURIER.

M. POISSON : *Note sommaire sur l'épidémie de maladie de Carré ayant sévi sur les chiens de Tananarive en 1949*.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1949, 4^e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 904, MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS, PARIS.
BARNÉOUD FRÈRES ET C^{ie}, IMPRIMEURS (31.0566). LAVAL N° 2068. — 12-1949.